Lane Medical Library

EXPERIMENTELLE UNDERSØGELSER OVER DEN PERNICIØSE ANÆMI'S PATHOGENESE

(EXPERIMENTELLE PROTEO-HÆMOTOXISKE ANÆMIER)

AAGE NYFELDT

JACOB LUND — MEDICINSK BOGHANDEL
KØBENHAVN 1927

EXPERIMENTELLE UNDERSØGELSER

OVER

DEN PERNICIØSE ANÆMI'S PATHOGENESE

EXPERIMENTELLE UNDERSØGELSER OVER DEN PERNICIØSE ANÆMI'S PATHOGENESE

(EXPERIMENTELLE PROTEO-HÆMOTOXISKE ANÆMIER)

AAGE NYFELDT

JACOB LUND — MEDICINSK BOGHANDEL
KØBENHAVN 1927

Denne Afhandling er af det lægevidenskabelige Fakultet antaget til offentlig at forsvares for den medicinske Doktorgrad.

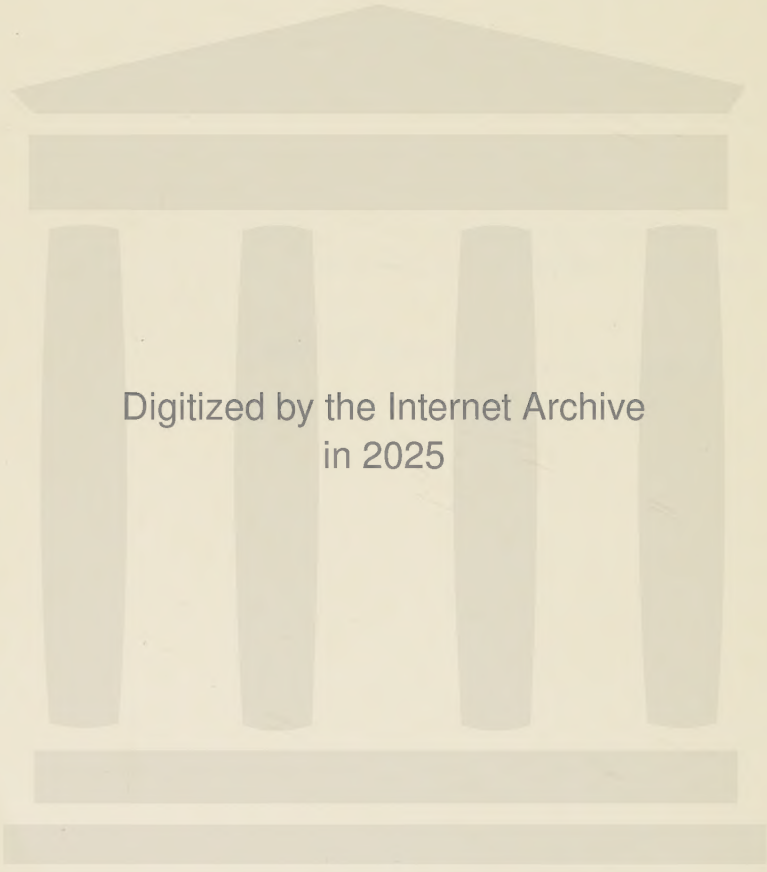
København, 27. Sept. 1927.

AUG. WIMMER,
h. a. dec.

Det Hoffensbergske Etabl. Kbhvn.

Til

min hustru!



Digitized by the Internet Archive
in 2025

https://archive.org/details/experimentelleun0000aage

INDHOLDSFORTEGNELSE

pg.

1. Forord 9
2. Indledning 11
3. Definition 13
4. Den perniciøse anæmi's hæmatologi 13
5. Den perniciøse anæmi's pathologiske anatomi 15
6. Den perniciøse anæmi's æthiologi og pathogenese 18
7. Bothriocephalus-anæmierne 20
8. Striktur-anæmierne 29
9. Sprue-anæmierne 31
10. Graviditets-anæmi 33
11. Septiske anæmier 36
12. Kryptogene anæmier 41
13. Konstitution 54
14. Kaninens normale blodbillede 58
15. Teknik 71
    a) hæmatologisk teknik 73
    b) hæmoglobinbestemmelserne 76
    c) index colorimetricus 78
    d) tælling af chromocyter 78
    e) tælling af leukocyter 81
    f) tælling af thrombocyter 83
    g) vitalfarvning af nativt blod 87
    h) postvitalfarvning 89
    j) undersøgelser af farvet tørpræparat 91
    k) bestemmelse af det Arneth'ske blodbillede 95
    l) fremstilling af bacterie-autolysat og bacterie-endotoxin samt dettes standardisering 96
16. Forsøg med injektion af dibothriocephalus latus toxiner 101
17. Forsøg med injektion af autolysat af bacterium pneumoniæ Friedlænderi 127
18. Forsøg med injektion af endotoxin fremstillet af enterococcer 137
19. Forsøg med injektion af autolysat af streptococcus hæmolyticus 145
20. Forsøg med injektion af endotoxin fremstillet af bacterium Welchii 155
21. Forsøg med injektion af bacterium Coli-endotoxin 161
22. Forsøg med injektion af bacterium Coli-autolysat 183
23. Forsøg med injektion af bacterium Tyfi-endotoxin 199

pg.
24. Forsøg med injektion af bacterium prodigiosus-endotoxin 209
25. Forsøg med injektion af micrococcus candicans-endotoxin 216
26. Forsøg med injektion af bacterium roseus-endotoxin 219
27. Undersøgelser over hæmotoxinernes virkemaade baade in vivo og in vitro 222
28. Sensibilisering af chromocyter ved hjælp af artsfremmed serum 224
29. Forsøg paa at fremkalde hæmolytiske anæmier ved intravenøse injektioner af artsfremmed serum 229
30. Forsøg paa at fremkalde hæmolytiske anæmier ved udtømmelse af et vist kvantum chromocyter, nedsættelse af disses resistens in vitro, samt reinjektion af disse sensibiliserede chromocyter 243
31. Slutning 251
32. Tavler & Kurver 257
33. Litteraturfortegnelse 289

FORORD

De foreliggende undersøgelser er udførte, medens jeg var ansat som videnskabelig assistent under professoratet i epidemiske sygdommes klinik.

Min daværende chef, hr. professor, dr. med. V. Bie, er jeg megen tak skyldig for den hjælp, støtte og interesse, professoren ydede mig og mit arbejde, uden denne hjælp var arbejdet aldrig blevet fuldendt!

Hr. professor, dr. med. Knud Faber er jeg ligeledes megen tak skyldig for den interesse og støtte, professoren har ydet mig, samt for mange belærende samtaler i de tre aar, arbejdet varede.

Hr. professor, dr. S. P. L. Sørensen er jeg tak skyldig for den beredvillighed, hvormed professoren stillede sin og sine assistenters viden, hjælp og støtte til min raadighed.

Hr. professor M. Christiansen er jeg megen tak skyldig for hjælp og belærende samtaler.

Desuden maa jeg bringe min hjærteligste tak til hr. professor, dr. med. T. W. Tallquist, hr. professor, dr. med. Ehrstrøm, hr. docent, dr. med. F. Saltzman & dr. med. Gøsta Becker for den hjælp og belæring, de ydede mig under mit ophold i Helsinki.

Hr. prosector, dr. med. Poul Møller, hr. dr. med. H. C. Gram & hr. dr. med. E. Warburg er jeg tak skyldig for hjælp, raad og vejledning. Laboratorieassistent, Frk. E. Lützhöft bringer jeg herved min hjærteligste tak for enkelte kontroltællinger, og især ved aflastelse ved udførelsen af andet, mig tilkommende rutinearbejde.

Desuden skylder jeg min tidligere laboratoriemedhjælper Hr. N. Andersen min hjærteligste tak for hans altid beredvillige hjælpsomhed, hans omhu og paapasselighed.

INDLEDNING

Da jeg for nogle aar siden var beskæftiget med de til *Friedlænder*-gruppen hørende capsulate bacterier, specielt deres agglutinationsforhold, blev jeg opmærksom paa visse forandringer i de til immunisering anvendte kaniners blod. Disse capsulate bacterier er netop, grundet paa deres kapsel, inagglutinable in vitro, medens de, injiceret i immuniserede dyrs blodbane, straks agglutineres til større eller mindre hobe, og derefter omgaaende fagocyteres af de til det reticulo-endotheliale system hørende cellekomplexer.

Jeg benyttede til fremkaldelse af en stærk agglutinintiter daglige injektioner af dræbte bacterier; thi det viste sig hurtigt, at kaninerne daarligere taalte injektioner med flere dages mellemrum, maaske grundet paa, at jeg steg hurtigere med dosis i disse forsøg, end ved de daglige injektioner. Da jeg, for at fastslaa den intravasale agglutination, maatte fremstille talrige udstrygningspræparater af de injicerede kaniners blod, saa jeg forandringer i disse dyrs blod, som ganske mindede mig om de forandringer, man træffer i blodet hos patienter med perniciøs anæmi, nemlig aniso-mikro-megalocytose, normo- og megaloblastose. Samtidig blev dyrene stærkt anæmiske, og ved autopsi af døde dyr kunde jeg, foruden den universelle anæmi, ogsaa paavise tendens til en hæmorrhagisk diathese.

Disse iagttagelser fangede nu hele min interesse, og jeg forsøgte derfor at reproducere lignende forandringer hos andre kaniner. Men dette voldte mig i begyndelsen store vanskeligheder. Det beroede paa, at jeg havde benyttet en flere maaneder

gammel opslemning af dræbte bacterier, medens jeg i reproduktionsforsøgene først benyttede mig af en frisk fremstillet opslemning af nylig dræbte bacterier.

Desuden viste det sig hurtigt, at en opslemning af nylig dræbte bacterier var langt mindre toxisk end en gammel opslemning. Dette beroede paa, at den friske opslemning saa langt overvejende bestod af intakte bacterier, medens den gamle opslemning overvejende bestod af autolyserede bacterier og brokker af bacterier og ret faa intakte bacterielegemer. Altsaa maatte de specielle blodforandringer sikkert skyldes de ved autolysen frigjorte endotoxiner.

Støttende mig til denne iagttagelse kunde jeg altsaa lægge planen for mine undersøgelser. Jeg maatte forsøge at fremkalde en anæmi hos kaniner ved hjælp af intravenøse injektioner af endotoxiner, stammende fra forskellige bacterier, dels pathogene, dels apathogene. Desuden maatte denne anæmi undersøges nøjere, for exact at bestemme dennes art. Ud fra disse undersøgelser er arbejdet vokset som naturlige forsøg paa at klarlægge og forklare de forskellige resultater, som fremkom, efterhaanden som arbejdet skred frem.

Under arbejdet blev jeg gjort opmærksom paa de undersøgelser, som allerede forelaa fra *Seyderhelm's* haand over samme emne, og som desværre var mig ukendt; en efterprøven af disse hans resultater maatte derfor blive et nødvendigt led i mit arbejde.

Da jeg hos en del forsøgsdyr kunde fremkalde anæmier, som hæmatologisk nøje svarede til menneskets perniciøse anæmi, og hvor det autoptiske fund ogsaa stemte smukt overens med de autoptiske fund hos patienter med perniciøs anæmi, tvivlede jeg ikke om, at det var lykkedes mig, experimentelt at fremkalde en perniciøs anæmi hos mine forsøgsdyr.

Der var derved skabt mulighed for at studere den peniciose anæmi's patogenese, og denne opgave er dette arbejdes hovedmaal.

Forud for fremstillingen af min forsøgsteknik og de vundne resultater er det nødvendigt, at give en kort fremstilling af den nuværende opfattelse af den perniciøse anæmi's ætiologi og patogenese.

DEFINITION

Det var at ønske, om man kunde give en exact definition paa den perniciøse anæmi, men en saadan kan man i øjeblikket næppe give.

Enten maa man indskrænke betegnelsen perniciøs anæmi til at omfatte de egentlige, kryptogene, *Addison*'ske eller *Biermer*'ske perniciøse anæmier, eller ogsaa maa man udvide betegnelsen til at omfatte et symptomkomplex med karakteristisk blodbillede.

Denne sidste opfattelse synes mig den eneste naturlige, thi selv om vi ikke kender den kryptogene perniciøse anæmi's æthiologi, men her er henvist til hypotheser, saa kender vi dog, takket være finske og danske undersøgelser, æthiologien til andre anæmier, som hæmotologisk-pathologisk-anatomisk nøje svarer til de kryptogene perniciøse anæmier.

I det følgende vil vi derfor opfatte den perniciøse anæmi som et symptomkomplex, med et typisk blodbillede, et typisk, indtil monotoni (*Ellermann*), pathologisk-anatomisk fund, samt et ret ensartet klinisk billede og forløb.

Derfor vil jeg i det følgende give en kort fremstilling af den perniciøse anæmi's hæmatologi, pathologiske anatomi og dens klinik.

DEN PERNICIØSE ANÆMI'S HÆMATOLOGI

I det fuldt udviklede stadium findes en svær anæmi. Denne anæmi er, som det af det følgende vil fremgaa, en hæmolytisk, hyperchrom, megalocytær, leuko- og thrombopenisk anæmi.

Kvantitativt finder man nemlig følgende: Chromocyternes antal er betydeligt reduceret, tal paa en halv million og endda herunder er ikke sjældne. Middeldiameteren er forøget og blodlegeme-volumen er reduceret, medens volumen-index er forhøjet. Hæmoglobinværdien er betydelig reduceret, men dog ikke i samme forhold som chromocytværdien, hvorfor index colorimetricus er forøget over 1, eller i det mindste lig 1.

Typisk er ligeledes en udtalt leukopeni, idet antallet af leukocyter kan være reduceret til nogle faa tusinde. Det er især

de neutrofile leukocyter, som er stærkest reducerede, men ogsaa de eosinofile leukocyter er meget faatallige, eller mangler ganske. Monocyterne er ligeledes sparsomt repræsenterede.

En udtalt thrombopeni er et saa konstant symptom, at paavisningen af en saadan kan være af overordentlig stor Betydning, især naar talen er om differentialdiagnose. Thi selv om man ikke finder en udtalt leukopeni, kan man saa at sige være sikker paa at finde en udtalt thrombopeni, naar det drejer sig om en perniciøs anæmi. Og selv i de mest udtalte remissionsperioder vil thrombocyttallet ofte være subnormalt.

Kvalitativt finder man nu følgende forandringer: da der baade findes meget store chromocyter — megalocyter —, normale chromocyter — normocyter —, og meget smaa chromocyter — mikrocyter —, vil man kunne paavise en udtalt anisomikro-megalocytose. Den bizarre formforandring af chromocyterne — poikilocytosen — er derimod ikke et saa konstant fund, som tidligere hævdet. Af chromoblaster — kærneholdige røde blodlegemer — findes især megaloblaster og disses plasmabasofile forstadier — chromogonier. Derimod er normoblaster ret sjældne, kun i remissionsperioderne kan man finde en del af disse celler, idet remissionen altid skyldes en overvejende normoblastisk, og ikke en megaloblastisk regeneration. (*Faber & Gram* (109.) *& Zadek* (385, 387.)).

Megalocyterne er hyperchrome celler, og i de svære perioder ofte polychromatiske. Vitalfarveligheden, som jo kun er et mere fintmærkende reagens paa polychromasien, følger dennes svingninger.

Chromocyternes resistens overfor hypotone saltopløsninger er betydelig nedsat i det fuldt udviklede stadium. I remissionsperioderne findes en forøget resistensbredde, idet blodet nu bestaar af meget resistente, unge normocyter, og lidet resistente, pathologiske chromocyter.

De neutrofile leukocyter viser ofte en udtalt kærnepolymorfi, hvorfor det *Arneth'ske* blodbillede bliver forskudt til højre. Som tegn paa en myelotoxicose kan man jævnligt finde myelocyter og partielt granulerede leukocyter.

Monocyterne viser ligeledes en ret udtalt kærnepolymorfi.

Thrombocyterne er ofte tydeligt forandrede, idet de dels er

meget store — gigantothrombocyter —, og dels er deres granulering mindre udtalt og svagere farvet end normalt.

Grundet paa det større eller mindre indhold af unge kærneholdige eller vitalfarvelige chromocyter er blodets iltforbrug forøget; og viskositeten er ligeledes stærkt forøget, grundet paa megalocytosen. Sænkningsreaktionen er ligeledes forøget, men giver, grundet paa »det anæmiske fænomen«, altfor lave værdier, idet grænsefladen blod — plasma ofte er fuldkommen udvisket.

Derimod er blødnings- og koagulationstiden kun i ringe grad paavirket, medens serumfarven, grundet paa bilirubinæmien, er forandret til en typisk gylden-gul farve. Denne kan ofte maskeres mer eller mindre af en stærk lipæmi, idet serets lipoider er ret betydeligt forøgede.

I remissionsperioderne gaar anæmien mer eller mindre stærkt tilbage, ja man kan endog af og til finde hypernormale chromocyttal. Regenerationen i remissionsperioden er altid normocytotisk, og ikke, som af enkelte forfattere hævdet, megalocytotisk. Hæmoglobinværdien stiger langsomt, langsommere end chromocyttallet, og index colorimetricus daler derfor mod 1, og naar ofte endda langt under 1. Samtidig tiltager leukocyterne i antal, især de neutrofile, men ogsaa de eosinofile leukocyter og monocyterne tiltager i mængde. Thrombocyterne tiltager derimod kun langsomt og naar meget sjældent de normale værdier.

Desuden forsvinder, mer eller mindre fuldstændigt, symptomerne paa hæmolysen, idet bilirubinæmien og urobilinurien svinder. Samtidig aftager eller forsvinder lipæmien.

Altsaa er den perniciøse anæmi en typisk, hæmolytisk, hyperchrom, megalocytær, leukopenisk og thrombopenisk anæmi, som kun i remissionsperioderne bliver til en hypochrom, mikronormocytotisk anæmi.

DEN PERNICIØSE ANÆMI'S PATHOLOGISKE ANATOMI

Ved autopsien er det mest iøjnefaldende den stærkt udtalte, universelle anæmi. Desuden findes hyppigt større eller mindre exsudater i de serøse hulrum, som pleura, pericard og peritonealhulerne. Og under disses serosa findes jævnligt smaa petec-

chiale blødninger som tegn paa den lette, hæmorrhagiske diathese.

Der findes ofte en tydelig fedtdegeneration af myocardiet, makroskopisk synlig som »sneppefjerstegning« paa mm. papillares. I leveren finder man ofte en veludtalt fedtdegeneration og stærk hæmosiderose. Milten viser tydelig hypertrofi af pulpa og atrofi af folliklerne, samt veludtalt hæmosiderose. I digestionskanalen kan man paavise glossiten, gastriten og en sjælden gang tarmstrikturer. I centralnervesystemet findes af og til degeneration af side-bagstrengene. Typisk er ligeledes en vis atrofi af glandula thyreoidea. Og som det mest typiske fund maa tilsidst nævnes den overordentlig veludtalte hypertrofi af medulla ossium rubrum. Og da man ikke ved nogen anden lidelse finder saa veludtalt en hypertrofi, bliver denne det sikreste pathologisk-anatomiske kendetegn paa den perniciøse anæmi.

Alle de omtalte forandringer er saa typiske, at den perniciøse anæmi's pathologisk-anatomiske billede er monotont (*Ellermann* (85.)).

Med Hensyn til de mikroskopiske forandringer maa interessen først og fremmest samle sig om mikroskopien af knoglemarven. Denne, der allerede makroskopisk frembyder tydelige tegn paa en fortrængen af fedtvævet af ægte marvparenchym, viser sig at være en meget cellerig marv, hvor fedtvævet enten ganske er forsvundet eller kun meget sparsomt repræsenteret. Parenchymet bestaar overvejende af chromocyter, chromoblaster og chromogonier. Disse sidste cellers erkendelse i snitpræparater skylder vi forskere som *Helly* (154, 155.), *Ferrata & Negreiros-Rinaldi* (cit. 85) og først og sidst *Ellermann* (84, 85, 87, 88 & 89.), idet disse paaviste alle overgange fra de stærkt basofile, syncytie-agtigt lejrede cellehobe til de modne, hæmoglobinholdige chromocyter. Desuden lykkedes det ogsaa *Ellermann* (87, 88, 89.) at vise, at disse basofile knoglemarvsceller havde samme mitosevinkel som megaloblasterne, idet disse mitosevinklers middelgradantal var det samme. — Mængdeforholdet mellem normo- og megaloblaster kan være varierende, snart er megaloblasterne de fremherskende, snart normoblasterne.

De granulerede celler dannes saa langt overvejende af neutrofile myelo- og leukocyter. Eosinofile celler mangler kun sjæl-

dent, mastceller findes kun sparsomt. Megakaryocyterne skal være tilstede i normalt antal.

Efter *Ellermann* (85) kan vi passende skelne mellem to slags marv hos patienter med perniciøs anæmi: en hyperplastisk og en metaplastisk knoglemarv.

Ved den hyperplastiske marv forstaaes kun en simpel hyperplasi af den røde marv, idet fedtmarven er omdannet, mer eller mindre fuldstændigt, til et funktionsdygtigt knoglemarvsparenchym.

Den metaplastiske marv frembyder derimod et, fra den normale marv, afvigende billede. Mellem disse to former findes alle overgange.

Ved mikroskopi af milten viser denne en udtalt hypertrofi af pulpa, samt en iøjnefaldende reduktion af folliklerne, baade kvantitativt og kvalitativt. De sparsomme follikler er nemlig ret smaa, oftest uden kimcentrum, og billedet domineres ganske af pulpahypertrofien. Pulpa indeholder, foruden sine almindelige, egne celleelementer, en del knoglemarvsceller, baade myelocyter, chromoblaster og chromogonier. Megaloblasterne er her, som overalt hvor chromopoïesen foregaar udenfor marven, lejret i kar, hvis beklædning er retikuloepithel, altsaa de sinuøse hulrum. Derimod ligger myelocyterne fortrinsvis lejret i pulpas maskerum.

Leveren viser ved mikroskopi en udtalt hæmosiderose, og desuden en del fedtinfiltration, især i acini's centrale partier. Af og til kan man træffe paa periportale myelocytinfiltrater, og undertiden findes ogsaa i kapillærerne en chromopoïese, idet man kan paavise chromogonier og megaloblaster i mitotisk deling.

Lymfeglandlerne afsløres ofte ved mikroskopien at huse chromopoïetiske foci i deres randsinus, samtidig med en lettere myeloid metaplasi af marvstrengene.

I nyrerne kan ligeledes findes en tydelig fedtdegeneration, nemlig i form af fine draaber i tubuli contorti. Der findes ofte aflejring af hæmosiderin sammesteds.

Den perniciøse anæmi besidder altsaa ogsaa et typisk pathologisk billede, et billede, som i sin typiske optræden bliver monotont.

DEN PERNICIØSE ANÆMI'S ÆTIOLOGI OG PATHOGENESE

Symptomkomplexet perniciøs anæmi kan nosografisk følges tilbage til slutningen af det 18' og begyndelsen af det 19' aarhundrede. Dog er man til dato ikke naaet til enighed om dette komplex' ætiologi og pathogenese, tiltrods for at der over denne blodsygdom foreligger undersøgelser som over ingen anden.

I øjeblikket staar to adskilte opfattelser skarpt overfor hinanden: en ren exogen intoxications ætiologi og en ren endogen, konstitutionel anomali hos de bloddannende organer. Disse to opfattelser synes som sagt i øjeblikket at staa skarpt overfor hinanden, selvom enkelte forfattere forsøger at bygge bro mellem de to hypotheser.

Selve sygdommen skal som nævnt allerede være erkendt i slutningen af det 18ende aarhundrede (*Hoffmeyer, Halle, Good & Ilmoni* (cit. hos *Runeberg* 21.) og i Begyndelsen af det 19ende aarhundrede (*Chrombe* i 1822 (cit. hos *Hunter* (1907) og *Andral* i 1823 (cit. hos *Eichhorst*)). Det er dog især ved *Addison's* (375) beskrivelse i 1855 af »idiopathisk anæmi«, at sygdomsbilledet er ridset op i sin helhed. Han beskriver en bemærkelsesværdig form for anæmi, opstaaet uden paaviselig aarsag, uden forudgaaende blodtab, diarrhoer, chlorose eller purpura. Da der ikke fandtes konkommitterende sygdomme i nyrer, milt eller glandler, opfattede han denne anæmiform som »idiopathisk« i ordets egentligste forstand, idet han heller ikke ved sectionen kunde paavise pathologiske organlæsioner, som kunde tænkes at være aarsag til lidelsen.

I 1870 kunde dog *Fenwick* (112.) paavise atrofiske forandringer i ventrikelslimhinden hos patienter med perniciøs anæmi. Han fandt nemlig en udtalt betændelse og atrofi af ventrikelslimhinden samt en mangelfuld fordøjelsesevne. Han udtaler derfor, at denne maa være den indirekte aarsag til sygdommen, idet albuminstofferne ikke fordøjes paa naturlig maade, og saaledes giver anledning til den perniciøse anæmis opstaaen.

I tidsrummet 1868—72 fremkom schweizer-lægen *Biermer* (27, 28.) med nye og fuldstændigere undersøgelser over den perniciøse anæmi. Og det er især ved hans kliniske og pathologisk-anatomiske undersøgelser, at interessen for sygdommen blev

vakt, hvorfor den kryptogene perniciøse anæmi jo ogsaa bærer hans navn, særlig i Tyskland, medens man i de engelsk-talende lande nu bruger navnet »*Addisons* anæmi«.

I det følgende tidsrum er det især her fra norden, at der er ydet de vægtigste bidrag til nærmere kendskab og forstaaelse af dette symptomkomplex' natur.

S. T. Sørensen (351.) er den første af alle, som i sin disputats i 1876 beskrev megalocytosen som et karakteristisk fund ved den perniciøse anæmi. — Ved chlorotiske anæmier fandt han kun en ringe nedsættelse af chromocyttallet, men meget smaa chromocyter. Som modsætning hertil finder han ved perniciøse anæmier et stærkt reduceret chromocyttal og meget store chromocyter. Han bliver saaledes, selvom han ikke gav disse celler navn, megalocytosens fader.

I 1872 havde *Hayem* (150.) bestemt forholdet mellem hæmoglobinmængden og chromocyttallet. Dette forhold benævnede han »valeur individuelle des globules« (senere kaldt »valeur globulaire«) og han fandt, at lette og middelsvære anæmier havde en formindsket valeur globulaire, medens de sværeste anæmier havde en normal eller endog forøget valeur.

I 1863 offentliggjorde nu *Laache* (206) sine undersøgelser over perniciøs anæmi. Hans resultater stemmer smukt overens med *S. T. Sørensen's og Hayem's*, idet han, som karakteristicum for perniciøs anæmi, fremhæver den stærkt nedsatte chromocytværdi og den over normalen forøgede index colorimetricus.

Samme aar fremkom *Gram's* disputats (131). I denne paaviser han, at poikilocytosen er et meget udbredt fænomen ved alle former og grader af anæmi, og gendriver derved *Quincke's* (296) teori, idet *Quincke* paastod, at poikilocytosen var det karakteristiske for en perniciøs anæmi. *Gram* gendriver endvidere *S. T. Sørensen's* paastand om kløften mellem perniciøs anæmi og andre anæmier, idet han udfyldte denne ved at fremlægge tilfælde af posthæmorrhagiske anæmier med chromocyttal paa 1,1 & 1,8 millioner. Desuden paaviste han, at man ogsaa kunde finde store chromocyter ved andre anæmier end ved perniciøs anæmi, idet han for eksempel fandt 12 μ store chromocyter ved en canceranæmi.

Ehrlich (76.) er nu den forsker, som i længere tid formaar

at præge undersøgelserne over den peniciøse anæmi, idet han ved sine farvekemiske undersøgelser, som den første, klarlægger begrebet megalocytose og megaloblastose og paaviser disse cellers nære konnex med de rent føtale chromocyter. Han ser derfor ogsaa i den perniciøse anæmi en specifik, primær lidelse af de bloddannende organer —, en idiopathisk knoglemarvslidelse —, som grundet paa disposition eller nedarvet svaghedstilstand, giver sig til at danne embryonalt blod. *Ehrlich* antager ganske vist en vis giftfaktors eksistens, men denne gift skal være primær myelotoxisk, medens hæmolysen er af secundær betydning. Denne giftfaktor var indtil 1886 hypothetisk, men i dette aar fremlagde *Runeberg* (308.) i tysk naturforsker- og lægemøde sine undersøgelser over forekomsten af perniciøs anæmi hos bothriocephalusværter. Og hermed begynder vort nærmere kendskab til de hypothetiske gifte, som er i stand til at fremkalde en perniciøs anæmi hos mennesket. Og efterhaanden er flere og flere æthiologiske faktorer blevet erkendt at være aarsagen, enten den direkte eller indirekte, til perniciøs anæmi.

De næste kapitler vil derfor omhandle disse perniciøse anæmier med kendt æthiologi.

BOTHRIOCEPHALUS-ANÆMIERNE

Som omtalt fremsatte *Runeberg* (308.) i 1886 den anskuelse, at bothriocephalus latus kunde være aarsag til perniciøs anæmi. Han paaviste nemlig, at afdrivning af parasitten fik blodforandringerne til at svinde, og hermed mente han at have ført beviset for, at bothriocephalus latus kunde fremkalde perniciøs anæmi. Allerede tidligere havde *Hoffmann*, *Botkin* & *Reyher* fremsat denne tanke.

Mod denne antagelse hævede der sig dog stærke modsigelser, specielt fra *Biermer* og *Quincke's* side, idet disse forskere hævdede, at bothriocephalusanæmien ikke var nogen perniciøs anæmi, thi den perniciøse anæmi var en kryptogen lidelse og kunde ikke skyldes tilstedeværelsen af en eller flere bothriocephaler i patientens tarm.

Men efterhaanden fremkom et saa vægtigt og overbevisende materiale, at al modsigelse maatte forstumme.

Ved fortsatte undersøgelser af *Runeberg* (309—312.), og især *Schauman's* (326, 327, 328, 329 og 330) smukke arbejder, kunde man dog føre beviset for den *Runeberg*'ske teoris rigtighed.

I disse store arbejder føres nemlig beviset for, at bothriocephalus-anæmien ikke paa noget punkt lader sig adskille fra den kryptogene *Addison-Biermer'ske* perniciøse anæmi, kun er bothriocephalus-anæmien ikke kryptogen. Og uddrev man parasitten, kom patienten sig, idet anæmien svandt, medens undladt afdrivning medførte, at patienten gik til grunde af sin perniciøse anæmi.

I enkelte tilfælde, hvor patienten var saa medtaget af sin anæmiske tilstand, at ethvert haab om helbredelse maatte anses for udelukket, lykkedes det selvfølgeligt ikke at føre patienten igennem, selv om bothriocephalen blev afdrevet.

Efterhaanden fremkom ogsaa flere og flere iagttagelser, som alle stemte overens med *Runeberg* og *Schauman's* anskuelse. Her fra Danmark kunde saaledes *Faber* (97.) i 1893 meddele det første — og hidtil eneste — tilfælde af en ægte bothriocephalusanæmi, og senere er der fremkommet talrige meddelelser om sikre bothriocephalusanæmier. (*Babes* (11.), *Bard* (13.), *Bruhn-Faahræus* (47.), *Cramer* (60.), *Courmont & André* (59.), *Ewald* (95.), *Fischer* (115.), *Grønberg* (141.), *Herzog* (158.), *Kranz* (199.), *Lichtheim* (219), *Meyer* (243.), *Müller* (253.), *Neubecker* (262)., *Pariser* (287.), *Ravaud* (297.), *Reymond* (300.), *Roux* (306), *Sahli* (317.), *Schauman & Saltzman* (330.), *Thompson* (361.), *Wilson* (378.) & *Zinn* (390.)).

Dibothriocephalus latus maa altsaa antages at være den direkte eller indirekte aarsag til blodforandringerne. Og hos de fleste bothriocephalusværter optræder ogsaa før eller senere symptomer, som taler for, at der resorberes toxiske stoffer fra tarmen over i værtsorganismen. Og som det mest bevisende tegn herpaa kan nævnes en hyppig tilstedeværende anæmi med forøgelse af index colorimetricus og mer eller mindre udtalt eosinofili. Det er især *Gøsta Becker* (16.), som i sit store og smukke arbejde, har skaffet klarhed over blodforandringerne hos bothriocephalusværterne. Thi tidligere herskede endel uoverensstemmelse paa dette punkt. — Saaledes angiver *Naegeli* (357.), at

mange patienter med bothriocephalus aldrig bliver anæmiske, og at eosinifilien er det eneste tegn paa parasittens indvirken paa organismen. *Sahli* (318.) og *Schilling-Torgau* (332.) finder ligeledes, at eosinofilien er et af de sikreste tegn paa ormens tilstedeværelse, og at der altid findes eosinofili, selvom der ikke er anæmi. *Pappenheim* (283.) erklærer derimod kort og godt, at bothriocephalusbærere let faar perniciosa og endelig angiver *Lazarus* (211.), at endel bothriocephalus-værter ikke frembyder blodforandringer, medens enkelte faar en simpel anæmi, og endelig et faatal faar en typisk perniciøs anæmi.

Gøsta Becker (16), som raadede over et meget stort materiale, underkastede nu disse patienters blod en indgaaende undersøgelse. Han fandt hos 213 saadanne bothriocephalus-værter, at hæmoglobinindholdet ofte var noget nedsat, selv om der ogsaa forekom tilfælde med normal eller forøget hæmoglobinværdi. Index colorimetricus var i de allerfleste tilfælde forhøjet. Chromocyttallet var i nogle tilfælde kun lidet formindsket, i andre betydeligt, og der paavistes i disse sidste tilfælde desuden forandringer i chromocyternes form og størrelse, idet der var udtalt anisocytose, poikilocytose, forøget middeldiameter og polychromasi. Antallet af leukocyter var næsten altid i større eller mindre grad formindsket, og der fandtes i de fleste tilfælde en udtalt eosinofili, indtil 19,3 %. Alle disse forandringer forsvandt kortere eller længere tid efter parasittens afdrivning.

Foruden disse ret simple blodforandringer optræder der hos enkelte bothriocephalusværter — efter *Ehrstrom* (78) hos ca. 0,1—0,5 % — en udtalt perniciøs anæmi, saaledes som *Hoffmann* (164), *Botkin* (39), *Reyher* (299), *Runeberg* (308—312) og især *Schauman* (326—330), som de første har paavist og nærmere beskrevet. Forfattere, som *Eichorst* (79), *Strümpel*, *Hunter* (171) og *Pappenheim* (283) vil hævde, at det ikke drejer sig om en ægte perniciøs anæmi, men vil adskille den som en særlig anæmiform, der oftest helbredes efter ormens afdrivning; dette er dog uberettiget, idet blodforandringerne ved bothriocephalusanæmien ganske falder sammen med forandringerne ved den kryptogene perniciøse.

Dibothriocephalus latus maa som sagt antages at være den direkte eller indirekte aarsag til blodforandringerne. Dette er

ikke en specifik egenskab hos bothriocephalus i egentligste forstand, men den deler denne egenskab med en del andre tarmparasitter. *Ehrstrøm* (78) har saaledes i et større arbejde paavist, at perniciøs anæmi ikke er hyppigere hos bothriocephalusværter end hos tæniaværter. Tænia sagginata kan nemlig fremkalde perniciøs anæmi (*Naegeli* (259), *Schreiber* (335), *Nonne* (265), *Friedelej* (118), *Becker* (16), *Rekzeh* (298) og *Eisenlohr* og *Poggenpohl* (cit. 323)) ligesom tænia solium (*Dirksen* (69), *Dervis* (67)), og ascaris lumbricoides (*Runeberg* (312), *Karvonen* (190), *Savolin* (323), *Demme* (65), *Sakheim* (320), *Gomess* (128) og *Baelz* (12)). Endvidere kan selv saa sjældne snyltere som hymenolepis nana (*Rossi* (303)), anguilla intestinalis (*Hemsen* (156)), lamblia intestinalis (*Savolin* (324)) og distomum hepaticum (*Gluzinski* (125)) fremkalde perniciøs anæmi. Derimod fremkalder ankylostomum og thrikocephalus altid simple, hypochrome anæmier, selvom disse antager extreme grader (*Boycott* (40—41), *Christoffersen* (56), *Gram* (132), *Guidi* (142), *Liermberger* (220), *Naegeli* (255) og *Zappert* (388)). Aarsagen hertil maa være den, at disse to parasitter er blodsugere (*Askanazy* (8), *Christoffersen* (56), *Ernst* (92) og *Leichtenstern* (214)) og saaledes fremkalder en posthæmorrhagisk anæmi.

Man maatte derfor antage, at evnen til at fremkalde perniciøs anæmi skyldtes visse gifte hos parasitten. *Schapiro* (325) er den første, som har fremsat denne anskuelse, og saa at sige alle senere forskere, som har beskæftiget sig med dette spørgsmaal, er af samme anskuelse.

Blot synes det mærkeligt, at kun saa faa bothriocephalusværter faar perniciøs anæmi, og *Schapiro* (325) mener derfor, at denne skyldes en særlig sygdom hos parasitten, medens *Dehio* (64) antager, at giftvirkningen først kommer frem, naar parasitten dør. *Leichtenstern* (214) søger at forklare forholdet ved at antage, at kun enkelte exemplarer er giftige, i anologi med muslinger, hvor dette jo netop er tilfældet. Men *Tallquist* (352) mener, at alle bothriocephaler er giftige, men at giften først frigøres, naar ormen autolyseres.

Talrige forsøg er derfor udførte for at paavise og isolere denne specifikke gift. Allerede i 1894 forsøgte *Vlajeff* (369)

herpaa, men opnaaede intet positivt resultat. *Schauman* (327) og *Tallquist* lykkedes det derimod at paavise, at bothriocephaler indeholdt toxiske stoffer. De fodrede nemlig hunde, dels med frisk afdrevne og dels med macererede orme, og desuden injicerede de opslemninger af saadanne subcutant. Herved fremkaldte de en tydelig anæmi. Hæmoglobinet aftog ikke i samme forhold som chromocyterne, saaledes at index colorimetricus steg; men bortset fra chromocytskygger kunde de ikke paavise morfologiske forandringer i blodet hos forsøgsdyrene. Der fandtes en del siderose i leveren, og femurmarven var brunrød og løs. — Hos kaniner kunde de derimod ikke fremkalde saadanne forandringer, og denne forskel, mente de, skyldtes, at opslemningerne ikke var hæmolytiske overfor kaninblod, medens derimod hundeblodlegemer hæmolyseredes af disse opslemninger.

Senere har *Tallquist* (352) uddybet dette emne, idet han ved hjælp af fraktionering forsøgte at renfremstille denne gift.

I bothriocephalus-autolysat lykkedes det ham at paavise følgende fraktioner:

1: et i æther og alkohol opløseligt lipoid, som hæmolyserede chromocyter,
2: et vandopløseligt protein, som agglutinerede chromocyterne,
3: et proteolytisk ferment og
4: et antifermentativt virkende stof.

Disse stoffer kunde isoleres af en hvilken som helst bothriocephal, selv om denne ikke stammede fra en patient med perniciøs anæmi.

Han udførte nu en del forsøg paa kaniner, idet han injicerede et vandigt autolysat intraperitonealt paa disse. Dette autolysat var fremstillet ved at lade ormen henstaa i fysiologisk kogsaltopløsning, hvorved denne altsaa kom til at indeholde lipoid, agglutinin, ferment og antiferment. Der fremkom hos disse kaniner en tydelig anæmi, grundet paa et forøget henfald af chromocyter. Leukocyterne og index colorimetricus afveg derimod ikke fra normen. Tillige med anæmien indtraadte en kakektisk tilstand hos forsøgsdyret.

Ved intraperitoneal injektion af agglutinin alene opnaaedes kun en let og forbigaaende anæmi, og ved indgift pr os var agglu-

tininet uvirksomt. Heraf drog *Tallquist* (352) den slutning, at den hæmagglutinerende proteinfraktion ikke spillede nogen rolle ved anæmiseringen af værten.

Injicerede han derimod en 2 % bothriocephal-lipoidopløsning intravenøst paa kaniner, optraadte der en udtalt anæmi, som dog ikke nær kunde maale sig med de anæmier, der lod sig fremkalde af kemiske, bloddestruerende stoffer. Ved disse lipoidanæmier fandtes en del normoblaster, poikilocyter og polychromatiske chromocyter, men aldrig megaloblaster. Leukocyterne forblev upaavirkede, medens index colorimetricus steg over normen.

Ved selvforsøg, med indtagelse af bothriocephalus-lipoid i pilleform, fremkaldte *Tallquist* en let anæmi, mindste chromocyttal var 3970000, og index colorimetricus steg, samtidig med at leukocyttallet aftog.

Det lykkedes altsaa for *Tallquist* at fremkalde en anæmi ved injektion af bothriocephalus-lipoidet især, og mest udtalt naar han benyttede sig af intravenøse injektioner. Denne anæmi havde dog ikke perniciøs karakter, og han maatte forøge dosis fra injektion til injektion for at fremkalde en anæmi.

Tallquist fastslog derfor, at bothriocephalus-lipoidet var aarsag til bothriocephalus-anæmien.

I et senere samarbejde med *Faust* (111) udvidede *Tallquist* sine undersøgelser over bothriocephalus-lipoidets natur og bestemte dette som et æthersalt af cholestearin og oliesyrer, og udtalte endnu engang, at dette lipoid var aarsag til hæmolysen baade in vivo og in vitro.

I tilslutning hertil undersøgte *Faust & Schmincke* (110) oliesyrens indvirkning paa organismen ved enteral indgift. De fodrede en hund med 5—10 gram oliesyre daglig i et halvt aar, og dog forblev chromocyttallet uforandret, hæmoglobinværdien ligesaa, og selv efter indgift af enorme mængder oliesyrer i de følgende 3 maaneder var det eneste resultat en stigning af chromocyttallet fra 6 til 7,52 millioner, samtidig med en stigning af hæmoglobinværdien fra 65 til 71 %. — Hos en anden hund kunde de nok fremkalde en lettere anæmi, men med en oliesyremængde, der svarede til 80 meter bothriocephalus som daglig dosis. Hos kaniner derimod fremkaldtes lettere en udtalt anæmi, men den-

ne var en simpel anæmi, ved subcutan injektion af oliesyrer. De mener heraf at kunne slutte, at der spiller andre æthiologiske faktorer ind ved bothriocephalus-anæmien end oliesyren.

Gerhardt (123) lykkedes det at fremkalde anæmier ved hjælp af oliesyre, men ganske vist uden perniciøs karakter. Derimod lykkedes det ikke for *Hirschfeld* at anæmisere sine forsøgsdyr ved hjælp af oliesyre.

Efterhaanden er man gaaet mere og mere bort fra teorien om oliesyren som udløsende agens ved bothriocephalus-anæmien (*Fletcher* (116), *Naegeli* (255, p. 364), *Mc Phedran* (116), *Queckenstedt* (294) & *Türk* (365)), idet senere undersøgelser over sæbehæmolyse, baade in vivo og in vitro, har forøget vort kendskab til dette fænomen. Det viste sig nemlig, at ringe mængder protein, cholestearin, neutralfedt og visse lipoider hæmmede en saadan sæbehæmolyse i betydelig grad, og dette forklarer, at *Faust & Schmincke* (110) maatte anvende enorme doser for at fremkalde hæmolyse in vivo og deraf følgende secundær anæmi.

Senere undersøgelser har ogsaa vist, at hæmolytiske lipoider ikke alene forekommer hos bothriocephalus latus, men er udbredt over hele dyreriget, idet normale organer, og især milt og lever, indeholder lignende hæmolytiske lipoider (*Metschnikoff* (234), *Levaditi* (216), *Noguchi* (264), *Korchun-Morgenroth* (198), *Morgenroth-Schæffer* (337), *Friedemann* (119) & *Schæffer* (337). Lipoidteorien fik derved sit grundstød, idet det hæmolytiske lipoid blev reduceret til en dyrisk-ubiquitær irrelevant bestanddel.

At lipoidteorien har kunnet bestaa saa længe, maa søge sin aarsag i, at lipoidet var hæmolytisk in vitro, og at man dengang ansaa stoffer, som ikke var hæmolytiske in vitro, for uegnede til at fremkalde hæmolyse in vivo og deraf følgende secundær anæmi. Men selvom et stof ikke fremkalder hæmolyse in vitro, kan det, som det fremgaar af *Seyderhelm*'s (342, 344) og mine (269, 270) undersøgelser, godt beskadige chromocyterne, saa at de in vivo hjemfalder til hæmolyse, og saaledes fremkalder en hæmotoxisk-hæmolytisk-hyperchrom anæmi.

Seyderhelm (339, 344) bragte som nævnt undersøgelserne over bothriocephalus-anæmien i almindelighed, og over den kryp-

togene anæmi's ætiologi i særdeleshed, ud af det dødvande, de henlaa i. — Han havde hos heste, som led af perniciøs anæmi, altid kunnet paavise gastrofilus-larver — hestebremsens (Oestrus equii) larver, i disse dyrs ventrikel. Han anede et sammenhæng mellem disse gastrofilus-larver og den perniciøse anæmi, og ved at extrahere de macererede larver med fysiologisk kogsaltopløsning fremkom en proteinholdig vædske, som, injiceret paa kaniner, var i stand til at fremkalde en hæmotoxisk-hæmolytisk-hyperchrom anæmi. Denne vædske var ikke hæmolytisk in vitro, men, injiceret i organismen, udøvede den en hæmo-myelotoxisk virkning. Dette toxoprotein, som *Seyderhelm* kaldte for *Østrin,* var saa giftigt, at den mængde, som fremkom af 10 til 20 larver, var tilstrækkelig til at fremkalde en svær anæmi hos en kanin, medens lipoidfraktionen af disse extrakter var lidet anæmiserende, saa at lipoidet af 100 larver kun var i stand til at fremkalde en lettere »secundær« anæmi hos en kanin.

Seyderhelm (339—344) forsøgte derfor at fremstille et lignende stof af bothriocephalus, ascaris og tænia. Han sønderrev derfor bothriocephalus-exemplarer ved hjælp af kvartssand og extraherede under omrysten med 50 % alkohol. Derefter filtrerede han alkoholen fra og dryppede denne i samme mængde absolut alkohol. I løbet af 24 timer fremkom et hvidt præcipitat, og dette frafiltreredes paa hærdet filter, vadskedes derefter med absolut alkohol og æther, hvorefter det tørredes. Ved at opløse dette præcipitat i vand og atter fælde med alkohol, frafiltrere, og tørre præcipitatet, »renfremstillede« han et stof, som han kaldte »*botriocephalin*«. Dette kunde opløses i fysiologisk kogsaltopløsning, og in vitro hæmolyserede denne opløsning ikke chromocyter, men, ved injektion paa kanin, fremkaldte det en svær anæmi. For exempel faldt chromocyttallet hos en kanin, som fik intravenøse injektioner, fra 5880000 til 1680000, samtidig med et fald af hæmoglobinprocenten fra 59 til 20. Index steg fra 0,50 til 0,60, og leukocyttallet faldt fra 10600 til 4600. Desuden optraadte endel macrocyter og normoblaster. I organerne fandtes hæmosiderose og talrige megaloblaster i knoglemarven.

Ved injektion af bothriocephalus-lipoidet kunde *Seyderhelm* (343—344) kun fremkalde en let simpel anæmi.

Han sluttede heraf, at bothriocephalus latus indeholder et toxoprotein, der ogsaa hos mennesket er aarsag til den simple, saavel som den perniciøse anæmi.

At saadanne proteiner kan passere værtens tarmkanal, viser *Isaac* og *van den Velden's* (176) forsøg, idet disse forfattere har kunnet paavise præcipitiner for bothriocephalus-protein i værternes blod.

Senere har *Becker, Helander & Simola* (18) udvidet disse *Seyderhelm's* undersøgelser over *bothriocephalinet*, dels nærmere undersøgt dets kemiske natur, dels udvidet forsøgene over dets virkning paa den dyriske organisme. De paaviste, at parasitter fra patienter med perniciøs anæmi ofte var meget sprøde og mer eller mindre autolyserede. Desuden indeholdt alle bothriocephaler altid masser af colibaciller. Ved at benytte sig af den allerede beskrevne, af *Seyderhelm* (343 & 344) angivne teknik, fremstillede de et »rent« *bothriocephalin*, som, opløst i vand, dannede en opak, skummende vædske, der gik i forraadnelse, naar den henstod ved stuetemperatur. Denne opløsning indeholdt en del albumoser og et protein med kulhydratgruppe, og opløsningen var ikke hæmolytisk in vitro.

Ved opbevaring tabte opløsningen efterhaanden sin toxiske evne. Desuden mener de at kunne paavise, at de forskellige exemplarer indeholder vekslende mængder toxin.

Ved intravenøs injektion paa kaniner kunde de fremkalde en anæmi, som ikke var særlig stærk, men som viste en tydelig forøget index, talrige normoblaster og udtalt polychromatofili. Derimod fandtes aldrig megaloblaster. Leukocyttallet viste tendens til at stige, og af og til fandtes eosinofili. Knoglemarven var hyperplastisk, og i lever og milt fandtes en let hæmosiderose.

For at fremkalde og vedligeholde anæmien var man nødsaget til at forøge dosis fra injektion til injektion, og ophørte man med injektionerne, blev blodbilledet atter normalt.

Resumé: Hos bothriocephalusbærere kan findes symptomer, der tyder paa, at der resorberes specifikke stoffer fra parasitten over i værtsorganismen. Disse symptomer er en lettere eller sværere anæmi, forøget farveindex og eosinofili. Denne anæmi kan være af perniciøs type. En saadan perniciøs anæmi findes

kun hos 0,1 til 0,5 % af værterne. Men ogsaa andre tarmparasitter kan fremkalde en saadan perniciøs anæmi, og hyppigheden er ligesaa stor for disses vedkommende som for bothriocephalus vedkommende.

Aarsagen til denne anæmi er ikke, som hævdet af *Tallquist*, et lipoid hos parasitten, men snarere, som af *Seyderhelm* paavist, et ahæmolytisk protein med hæmo- og myelotoxiske egenskaber. Dette toxoproteid kan, ved intravenøs injektion, fremkalde en hæmolytisk hyperchrom anæmi hos forsøgsdyrene (kaniner).

STRIKTUR-ANÆMIERNE

Foruden bothriocephalus-anæmierne forekommer ogsaa andre perniciøse anæmier, hvor man utvivlsomt kan paavise en ætiologisk faktor. I første række kommer her de saakaldte striktur-anæmier. Gennem talrige meddelelser, især her fra norden, maa man nemlig antage, at tarmstrikturer kan være den direkte aarsag eller indirekte aarsag til den ledsagende perniciøse anæmi.

En saadan anskuelse er allerede fremsat af *Hale Withe* (146) i 1890. Og i *Warfwinge's* (372) store samlerarbejde over tarmstrikturer findes en patient, som foruden sin tarmstriktur ogsaa havde en hyperchrom anæmi. Denne anæmi's natur er dog ikke nærmere beskrevet.

Det er dog først ved *Faber's* (97) arbejder fra 1895, at samspillet mellem tarmstriktur og perniciøs anæmi tages op til fornyet undersøgelse. Tidligere havde man, foruden de to allerede omtalte tilfælde, været opmærksom paa, at tarmstriktur ofte var forbundet med anæmi. Allerede *König* (205) fremhævede i sit bekendte arbejde over tarmtuberkulose, at patienter med tarmstrikturer var meget blege.

For *Faber* var der nu heller ingen tvivl om, at tarmstrikturen og anæmien maatte sættes i et intimere konnex til hinanden, end det blotte tilfældige sammentræf. Han opstillede derfor ogsaa den hypothese, at strikturen var den indirekte aarsag til anæmien, idet der i de ved obstruktionen dilaterede tarmpartier

dannedes toxiske stoffer, som, ved resorbtion over i blodet, gav stødet til den perniciøse anæmi's udvikling.

Dersom denne theori skulde have gyldighed, maatte man vente, at der efter *Faber's* meddelelse maatte fremkomme lignende beretninger i den følgende tid —, og tilfældene udeblev heller ikke.

Allerede aaret efter kunde *Peter T. Holst* (166) berette om et tilfælde af tarmstriktur og perniciøs anæmi, og *Tallquist* (353) saa i 1899 en perniciøs anæmi opstaa efter en colonstriktur.

Og fra *England* fremkom faa aar efter meddelelse om et lignende tilfælde af typisk perniciøs anæmi og samtidige tarmstrikturer *(Barker & Hunter)*.

Fra Danmark har *Meulengracht* (236 & 239) ialt kunnet samle tre tilfælde af saadanne striktur-anæmier. I det ene af disse tilfælde kunde han paavise myriader af bacterier, overvejende bact. coli, men ogsaa streptococcer og diplococcer, i det resecerede, stærkt dilaterede tarmafsnit; og i det andet tilfælde kunde han paavise talrige og forskelligartede bacterier i duodenalsaften, som var ophentet med duodenalsonde paa fastende ventrikkel. Han udtaler derfor i samklang med *Faber*, at man netop i det dilaterede tarmafsnit med sin forandrede, rundcelleinfiltrerede slimhinde maa antage en forøget resorptionsevne, idet det sygelig forandrede tarmepithel ikke længer danner nogen effektiv barriere overfor stoffer, som normalt tilbageholdes i tarmen. Disse stoffer kunde saa enten være af bacteriel oprindelse, eller ogsaa stamme fra næringsstoffernes nedbrydningsprodukter.

Fra de senere aar foreligger yderligere seks meddelte tilfælde af tarmstrikturer og perniciøs anæmi. Af disse tilfælde er et meddelt af *Kretz* (201), et andet af *Deutsch* (68), medens *Zadek* (384) har meddelt de resterende fire.

Spørgsmaalet er nu, om disse tarmstrikturer er primære i forhold til anæmien eller secundære. Man kunde jo tænke, at den anæmiserede organismes modstandskraft var blevet brudt, saa at den lettere faldt som offer for den tuberkuløse tarminfektion, men herimod taler, at man i en del af tilfældene har kunnet paavise sikre stenose-symptomer aar førend der fandtes tegn paa en anæmi. Desuden vilde man vel ogsaa kunne vente

langt flere tilfælde af striktur og anæmi, dersom strikturen var »secundær« i forhold til anæmien.

Det laa derfor nær at forsøge at fremkalde en saadan strikturanæmi experimentelt. *Seyderhelm, Lehmann & Wichels* (345) lykkedes det ogsaa at fremkalde saadanne strikturer experimentelt paa hunde. Hos to hunde opstod en hyperchrom anæmi, og i det dilaterede tarmstykke fandtes talrige colibaciller. Derimod kunde man ikke paavise colibaciller i de tilsvarende dilaterede tarmafsnit hos de hunde, som ikke blev anæmiske. Dette er jo det smukkeste bevis paa *Faber's* paastand, at der ved stagnationen dannes og resorberes hæmotoxiske stoffer, som fremkalder den perniciøse anæmi.

Resumé: Der maa utvivlsomt være et kausalt konnex mellem tarmstriktur og perniciøs anæmi. Strikturen maa tænkes at give stødet til dannelsen af hæmatoxiske stoffer, og resorbtionen af disse maa være betydeligt forøget gennem disse sygeligt forandrede tarmafsnit. Naar disse stoffer naar over i blodet, udøver de deres hæmo- og myelotoxiske evne, og derved fremkommer i enkelte tilfælde en perniciøs anæmi. Denne *Faber's* teori har fundet sin bekræftigelse, dels gennem de talrige meddelelser, som er fremkommet over dette emne, dels i de experimentelle undersøgelser, som er udførte af *Seyderhelm, Lehmann & Wichels.*

At ikke alle patienter med tarmstriktur og alle forsøgsdyr med en lignende striktur faar en perniciøs anæmi, kan tænkes at bero paa konstitutionelle ejendommeligheder.

SPRUE-ANÆMI

Ved en anden tarmlidelse, nemlig sprue, ser man af og til samtidige perniciøse anæmier. — En saadan anæmi er iagttaget baade ved tropisk og ikke-tropisk sprue.

De første meddelelser om saadanne fund stammer fra 1892. I dette aar finder og beskriver *Thin* (360) tilfælde af svære anæmier af perniciøs type med forhøjet index colorimetricus ved sprue. Han udtaler, at anæmien maa skyldes intoxicationen fra intestinum.

Senere er *Thin's* iagttagelser blevet bekræftet af en række af forfattere, som *van der Scheer* (33), *Schæffer* (338), *Umber* (366), *Blumgarten* (31), *v. Noolen* (266), *Elders* (81), *Wood* (380, 381), *Brown* (46), *Manson-Bahr* (228), *Low* (000), *Thaysen* (357—359), *St. Jørgensen & Warburg* (371) og *J. E. Holst* (165).

Alle disse forfattere er enige om, at der ved sprue kan findes en perniciøs anæmi. Og ofte er anæmien saa prædominerende, at spruen ofte underkendes, hvis tarmsymptomerne ikke er særlig fremtrædende. *Brown* (46) udtaler nemlig, at toxæmisk sprue ofte miskendes i England, og tages for en ren perniciøs anæmi. Men hermed ophører ogsaa forfatternes enighed i denne retning. Thi spørger vi, hvor hyppigt og hvornaar i sygdommen anæmien begynder, saa er meningerne stærkt divergerende.

Van der Scheer (331), *v. Noolen* (266), *Elders* (81), *Wood* (380) & *Brown* (46), alle forfattere, som har et stort patientmateriale til deres raadighed, finder hyppigt perniciøs anæmi og sprue sammen. *Manson-Bahr* (228) udtaler endog, at der altid findes et blodbillede ved sprue, som ganske minder om perniciøs anæmi.

Low mener derimod at kunne fastslaa, at der i spruens første tid ikke kan paavises blodforandringer, men saa optræder efterhaanden en leukopeni, uden at der sker nogen forskydning mellem de forskellige leukocytgrupper. Hertil slutter sig saa en tiltagende poikilocytose, og samtidig optræder en del basofilt punkterede blodlegemer. Efterhaanden udvikles billedet mer og mer i retning af en perniciøs anæmi, for til slut ganske at ligne en saadan.

Van der Scheer (331) giver os et lidt anderledes billede af blodforandringerne ved sprue. Ved begyndende anæmi følges chromocyterne og hæmoglobinet ad, saaledes at index colorimetricus forbliver uforandret. Men naar anæmien har naaet en vis grad, aftager chromocyterne forholdsvis mere, saa at index colorimetricus stiger over 1. Han finder altid udtalt poikilocytose, men derimod aldrig megaloblaster og kun faa normoblaster. Blodforandringerne kunde herefter synes at være afhængige af sygdommens varighed og maaske ogsaa af dens styrke.

Om aarsagen til sprue-anæmien er meningerne ligeledes

delte. I begyndelsen var man mest tilbøjelig til at opfatte anæmien som en følge af »tarmatrofien«. Men siden *Faber's* pathologisk-anatomiske undersøgelse af et saadant sprue-tilfælde, hvor han paaviste, at en saadan tarmatrofi ikke fandtes, er man ganske kommet bort fra »atrofi-teorien«.

Hos enkelte patienter med sprue finder man af og til forandringer i ventrikelsekretionen. Saaledes optræder af og til en komplet achylia gastrica. *Escoffre* anfører (94), at han hos 14 patienter med tropisk sprue enten finder subaciditet eller anaciditet. *Van der Scheer* (331) fandt hos 33 lignende patienter kun 6 gange achyli, og selv i tilfælde, hvor spruen var kombineret med perniciøs anæmi, kunde man finde velbevaret saltsyre-sekretion.

Men *van der Scheer* (331), som andetsteds udtaler, at anæmien er den værste komplication til spruen og oftest den mest livsfarlige af de to sygdomme, synes dog at kunne fastslaa, at man enkelte gange, førend anæmien udvikler sig, kan iagttage sekretionsforandringer fra ventriklens side. Der optræder slim i det ophentede ventrikelindhold, tegn til nedsat saltsyre-sekretion, og tilsidst forsvinder saltsyren ganske og erstattes af organiske syrer (smørsyrer). Af disse grunde mener *van der Scheer* (331) sig foranlediget til at udtale, at man maa være tilbøjelig til at anerkende, at den achyliske gastritis spiller en rolle ved anæmiens pathogenese.

Resumé: Ved sprue — baade den tropiske og ikke tropiske — kan findes blodforandringer, som ganske svarer til dem, der findes ved den kryptogene perniciøse anæmi. Disse forandringer kan optræde allerede i sygdommens begyndelse. Da man kan finde perniciøse sprue-anæmier baade ved velbevaret og ophørt saltsyresekretion, kan achylien ikke alene anses for at være eneste udløsende faktor.

Maaske gør ogsaa konstitutionelle ejendommeligheder sig gældende i disse tilfælde.

GRAVIDITETS-ANÆMI

Foruden de tre omtalte æthiologiske faktorer findes en sidste og fjerde kendt faktor: graviditeten.

Under graviditeten optræder hyppigt anæmiske tilstande, saaledes som meddelt af *Gram* (133), *Rud* (307) & *Kühnel* (204). Denne anæmi viser sig som en simpel anæmi, idet nedsættelsen af chromocyter og hæmoglobin aftager nogenlunde proportionalt, saa at index colorimetricus er lig med eller mindre end 1.

Hvad aarsagen til denne anæmiske tilstand er, ved man ikke. Muligvis kan den opfattes som en følge af en hydræmi, men beviserne for en saadan paastand mangler endnu.

Men i sjældne tilfælde — efter *Meyer-Rüegg* (244) i 0,22 % — optræder dog under graviditeten meget svære anæmier. Disse anæmier er hæmolytiske, megalocytære anæmier, ofte med en index colorimetricus over 1. De første tilfælde af saadanne svære graviditets-anæmier er beskrevet af *Lebert* (213) i 1854 under navnet »chlorose puerpérale aiguë«. Han opfatter disse anæmier som en specifik svangerskabssygdom, saaledes som det ogsaa fremgaar af navnet. Senere — i 1871 — kunde *Gusserow* (143) meddele 5 saadanne tilfælde af graviditets-anæmier, og derefter fremkommer større og mindre meddelelser om denne lidelse, idet *Meyer-Rüegg* (244), *Hayem* (151), *Beyer-Gurowitsch* (24), *Elder & Matthew* (82), *Naver* (260), *Roth* (305), *Sandberg* (321), *Sandoz* (322) og *Offergeld* (278) har meddelt en del tilfælde af denne lidelse.

Fra Danmark er de første tilfælde beskrevet af *Ekkert Petersen* (288, 289) i 1917 & 1918, og samme Aar kunde *Albeck* (2) ligeledes meddele et lignende tilfælde. Og i 1924 har *Bierring* (29) kunnet supplere disse tilfælde med to nye.

Om aarsagen til disse graviditets-anæmier er meningerne stadig delte. Nogle forfattere vil sætte lidelsen i forbindelse med de under graviditeten saa hyppigt optrædende intoxicationstilstande, specielt achylien. Men hertil er rigtignok at bemærke, saaledes som *Gram* (136) fremhæver det, at achylien er sjældnere end anæmien. Og i det ene af *Bierring's* (29) tilfælde, hvor der blev givet et *Ewald's* prøvemaaltid, fandtes normale syretal.

Aarsagen maa derfor sikkert søges andre steder. Som vist baade fra udlandet og her fra Danmark af *Ekkert Petersen* (288, 289) er den eneste behandling omgaaende afdrivning af fosteret, naar talen er om en hæmotoxisk, perniciøs graviditetsanæmi. Følgelig kan man antage, at aarsagen til denne anæmi enten

maa søges direkte i fosteret eller dettes adnexa, eller at dettes stofskifte kan indvirke paa den maternelle organisme, saaledes at knoglemarven lider herunder.

Spørger vi nu, om vi hos fosteret eller hos dets adnexa kan finde egenskaber, som kan forklare den første antagelse, saa maa svaret blive bekræftende. Fosteret bruger som bekendt en del jærn til dannelsen af sine røde blodlegemer, og desuden deponeres et stort forraad af jærn i fosterets organer, især i de sidste maaneder. Dette jærnforraad stammer fra den maternelle organismes blod og i første række fra moderens chromocyter. Disse hæmolyseres nemlig, under deres passage igennem placentas karnet, ved hjælp af hæmolytiske stoffer i placenta. Hæmoglobinet bliver saa enten resorberet som saadant, eller — efter andre forfatteres mening — omdannet til dialyserbare molekuler, som saa kan passere gennem placentarvævet over i fosterets blod. Derfor er *Fe*-balancen altid negativ for den maternelle organismes vedkommende.

Nu kan der atter tænkes at være to muligheder for en forøget hæmolyse. Den første kan rimeligvis skyldes en nedsat resistens hos den maternelle organismes chromocyter. Herfor kan tale, at man i enkelte tilfælde ser en saadan nedsat resistens hos de maternelle chromocyter, saaledes som det var tilfældet med *Ekkert Petersens* ene patient. Men denne resistensnedsættelse kan ogsaa forklares som en beskadigelse af chromocyterne under deres passage gennem placentarkredsløbet. Ved indvirkning af hæmolysiner paa chromocyterne bindes dette fortrinsvis til de ældste, saaledes som det kan vises ved paroxysmatisk hæmoglobinuri (*Sahlen* (339)). Finder der nu en overproduktion sted af hæmolytiske stoffer i placenta, vil disse ikke alene bindes til og hæmolysere de ældste og ældre chromocyter, men ogsaa bindes til de yngre og yngste. Og selv om disse ikke derved straks er hjemfaldne til hæmolyse, saa vil dog deres resistens være nedsat i større eller mindre grad, saaledes som *Meulengracht* (235) herhjemme har paavist experimentelt, støttet til *Hamburger's* (147) undersøgelser over samme emne. Naar disse chromocyter derefter udsættes for hypotone saltopløsninger in vitro, hjemfalder de til hæmolyse ved en langt højere saltkoncentration end normale, ja af og til ses spor af hæmolyse

i isotoniske saltopløsninger, det vil sige, at deres resistens overfor andre hæmolytica er blevet mer eller mindre nedsat, de er blevet »sensibiliserede« over for hæmolytica. Paa samme maade vil det gaa disse chromocyter i organismen, idet denne jo normalt er i besiddelse af fysiologiske hæmolytica, specielt i milten, og der vil derfor vise sig alle tegn paa en forøget hæmolyse. Er denne hæmolyse saa udtalt, at den ikke kan kompenseres af selv den stærkeste regeneration fra knoglemarvens side, opstaar en hæmolytisk anæmi. Denne teori synes mig den mest tiltalende og overbevisende, thi den anden og sidste teori synes lidt søgt, og beviserne for dennes rigtighed er yderst svage.

Den anden teori gaar nemlig ud paa følgende. Man ser i den hæmolytiske anæmi et udtryk for en vis svaghedstilstand hos den maternelle organismes chromo-poïetiske system, som derved ikke er i stand til at klare de store fordringer, der stilles til dette under en graviditet. Men herimod taler, at man har set patienter med en graviditets-anæmi gennemgaa nye graviditeter og føde sunde børn uden at der har vist sig mindste tegn til en fornyet svær graviditets-anæmi.

Resumé: Vi maa derfor antage, at graviditets-anæmien skyldes en forøget hæmolysindannelse i placenta. Naar denne hæmolysindannelse overskrider de normale grænser, giver den stødet til en hæmolytisk anæmi, som i sin udtalte form er en perniciøs anæmi.

Til støtte for denne teori kan anføres, at den rettidige afdrivning af fosteret faar anæmien til at svinde.

SEPTISKE ANÆMIER

Som en overgang mellem de førnævnte perniciøse anæmier med kendt æthiologi og de kryptogene perniciøse anæmier staar de perniciøse anæmier, som opstaar under forløbet af acute og chroniske infektionssygdomme.

At de fleste infektionssygdomme er tilbøjelige til at fremkalde anæmi er en velkendt sag, især septiske infektioner. Det er især ved *Gram's* (134) undersøgelser ved hjælp af volumenbestemmelse af chromocyterne, at spørgsmaalet er blevet klart

og uomtvisteligt bevist. Det er især ved sygdomme som tyfus og erysipelas, at anæmien findes, saaledes som det fremgaar af nedenstaaende skema, som er taget fra hans disputats:

Sygdom.	*Anæmi* hos	
febr. typh.	100 %	5 tilfælde.
erysipelas	100 %	5 —
bronchitis foetida	75 %	4 —
malaria	67 %	3 —
morbilli	67 %	6 —
febr. rheum.	64 %	11 —
tub. pulm.	57 %	23 —
pleuritis	50 %	14 —
scarlatina	50 %	16 —
bronchopneumonia	40 %	5 —
difteri	40 %	5 —
forskellige suppurative processer	37 %	16 —
pneumonia crouposa	29 %	7 —
kirurgisk (lukket) tuberkulose	25 %	8 —
gonorrhoiske lidelser (komplicationer)	25 %	4 —
influenza	22 %	67 —
angina	18 %	11 —
bronchitis	15 %	13 —
syfilis	8 %	12 —

Men flertallet af disse postinfectiøse anæmier er simple anæmier, med en index colorimetricus under 1 eller lig 1.

Ved septichæmiske infektioner derimod findes anæmier, som viser alle overgange til den typiske, hyperchrome, megalocytære peniciøse anæmi.

Og i litteraturen finder man ogsaa saadanne tilfælde beskrevet. Saaledes meddeler *Meyer-Rüegg* (244) et tilfælde af perniciøs anæmi opstaaet i tilslutning til en puerperalsepsis, og senere har *Maynard & Sturton* (232) kunnet meddele to tilfælde af perniciøs anæmi opstaaede under en sepsis, og hertil kommer yderligere tre tilfælde, som er meddelt af *Lewison*, og andre tre, som *Coates* (57) har meddelt. Til disse meddelelser føjer *Denecke* (66) fire lignende tilfælde. I det ene var anæmien op-

staaet i tilslutning til et galdeblære-empyem, i det andet opstod anæmien under forløbet af en septisk endocarditis, medens de resterende to opstod under forløbet af chroniske, septiske pyelonefriter. — Ved saadanne pyelonefriter findes hyppigt bacterier i blodet, saaledes har *Blumenthal & Hamm* (32), *Lenhartz* (215), *Meyer-Betz* (245) og *Ryti* (314) kunnet paavise colibaciller i blodet hos patienter med coli-pyelonefritis.

Som et kuriosum kan nævnes følgende tilfælde fra veterinærmedicinen: *Schittenhelm, Weicard & Grisshammer* (333) meddeler, at de hos en Hund, som kun havde 1510000 chromocyter og 21 % hæmoglobin, fandt masser af chromoblaster, baade normo- og megaloblaster, og megalocyter i tørpræparatet. Ved sectionen paavistes en purulent pyelonefritis og multiple nyreabscesser.

Ved chroniske infektionssygdomme er ligeledes beskrevet tilfælde af tilsyneladende secundær perniciøs anæmi. Ude af betragtning skal her lades de ved malaria beskrevne perniciøse anæmier, thi forholdet her bliver let saa vanskeligt at tyde, at man ikke kan afgøre, om det ikke drejer sig om rent secundære hæmolytiske anæmier, som ikke kan opfattes som egentlige perniciøse anæmier.

En af de chroniske infektionssygdomme, hvor man af tidligere undersøgelser ved, at der meget hyppigt optræder achylia gastrica og simpel anæmi, er jo den chroniske rheumatiske polyarthroitis. Saaledes paaviste *Borries* (38), at polyarthroitis og achyli samtidig gav anæmi i 30,4 %, medens polyarthroitis uden achyli kun gav anæmi i 25,9 %. *Borries* har som grænse for anæmien sat 80 % hæmoglobin *(Haldane)*, men denne grænse er jo ret lav, og især for mændenes vedkommende udelukkes sikkert endel tilfælde med sikker anæmi, saaledes som *Gram* ogsaa hævder det.

Faber (100) sætter derimod grænsen for anæmi ved 65 % (Haldane) og finder, at anæmien er langt hyppigere hos patienter med achyli, end hos patienter uden achyli.

Gram (134) finder derimod ved cellevolumbestemmelse, at der blandt 11 patienter med polyarthroitis kun fandtes achyli i 2 tilfælde, men anæmi i 7 tilfælde, og kun den ene achyliker havde anæmi.

Nu er jo spørgsmaalet dette, om selve den rheumatiske infektion er aarsagen til anæmien, eller denne maa skrives paa achyliens regning. For det tredie og sidstes vedkommende kunde man jo ogsaa tænke paa en dobbeltvirkning. — Lad os da se, om der ikke fra naturens haand foreligger et svar paa disse spørgsmaal.

Hayem (151) udtaler, at jo længere en polyarthroitis har bestaaet eller jo sværere den er, desto stærkere er anæmien, og *Gioseffi* meddeler et tilfælde af acut perniiciøs anæmi opstaaet under forløbet af en acut ledrheumatisme. Der fandtes kun 300000 chromocyter, hæmoglobinprocenten var 10, index 1,11 og leukocyttallet var 3250. Desuden fandtes en udtalt anisomicromegalocytose og megaloblastose. Patienten døde i det acute stadium, og ved sectionen paavistes foruden den perniciøse anæmi en verrucøs endocarditis. — Altsaa findes der et tilfælde — men ganske vist kun eet —, hvoraf det med tydelighed fremgaar, at den rheumatiske infektion i sig selv er tilstrækkelig til at fremkalde en perniciøs anæmi. Og med dette resultat tror jeg, at man foreløbig maa lade sig nøje.

For nylig har *Tallquist* (354) beskrevet et tilfælde af en hyperchrom, postinfektiøs anæmi efter en streptococ-angina. Anæmien var af aplastisk type. Det mærkelige ved denne anæmi var den bestaaende eosinofili, men man maa muligvis tyde disse fund som et udtryk for en chronisk streptococ-sepsis. Ved acute streptococ-infektioner, saavel som ved de fleste andre acute bacterielle infektioner, findes nemlig en eosinopeni, men ved chroniske streptococ-infektioner finder man hyppigt en eosinofili. Saaledes fandt *Grosso* (138) generaliseret eosinofili ved chroniske infektioner, hos heste, med streptococcus equi, og *Moore* (249) fandt ligeledes generaliseret eosinofili ved takatosis hos geder, og denne skyldes, som bekendt, infektion med streptococcus caprinus.

Ved lues skal der ligeledes være iagttaget perniciøse anæmier. Saaledes meddeler *Naegeli* (255) et tilfælde af tertiær lues og perniciøs anæmi. Anæmien svandt for en kombineret *As-Hg*-behandling, og patienten var recidivfri i 19 aar efter behandlingen, saa her kan man absolut bevise, at det har været en postluetisk, perniciøs anæmi. *Roth* (305) meddeler et tilfælde

af perniciøs anæmi hos en gravid kvinde med frisk lues. Anæmien svandt i puerperiet for smørekure, men muligvis kan det jo ogsaa dreje sig om et rent tilfælde af graviditetsanæmi, eller i hvert fald et blandet tilfælde. *Labbé & Sabrazés* (208) meddeler om lignende tilfælde, hvor anæmien brød ud samtidig med secundærstadiet.

Under forløbet af leukoser kan der optræde anæmier, som mer eller mindre kan ligne en perniciøs anæmi. Dog giver leukocytosen og forskydningen i differentialbilledet en sikker differentialdiagnose ved de leukæmiske leukoser, men ved de, ganske vist sjældne, acute aleukæmiske former, kan differentialdiagnosen berede een ret store vanskeligheder i begyndelsen af lidelsen. Det chromocytære billede kan ganske ligne en perniciøs anæmi, thi denne er baade hyperchrom eller med en index lige ved 1, og der kan findes baade aniso-mikro-megalocytose, normo- og megaloblastose, samt chromogonier. Den ofte septiske temperaturkurve yder jo heller ikke nogen særlig hjælp til differentialdiagnosen, og kun den øvede hæmatolog er i stand til at stille differentialdiagnosen.

Ved myelomer, især chromoblastomerne, men ogsaa myelocytomerne, kan der ligeledes findes perniciosa-lignende anæmier, og det samme er tilfældet med lymfogranulomatoserne, og røntgenbilledet eller autopsien post mortem er undertiden de eneste hjælpemidler til en sikker differentialdiagnose.

I sammenhæng med de leukotiske knoglemarvslidelsers omtale kan med rette nævnes *Ellermann's* teori, angaaende den perniciøse anæmis æthiologi.

Ved den nordiske kongres for indre medicin i Bergen 1911 fremsatte denne fremragende forsker den teori, at den perniciøse anæmi skulde være en infektionssygdom. Han saa i den perniciøse anæmi et analogon til leukoserne, blot at virus ved anæmierne udøvede sin deletære virkning paa det chromocytære system, medens det ved leukoserne enten angreb det myeloide eller det lymfatiske system, alt efter individets forskellige konstitution.

Ved sine berømte undersøgelser over hønseleukoserne paaviste han, at et og samme virus enten fremkaldte myeloide, lymfatiske eller de saakaldte leukostatiske leukoser. Ved denne

sidste form paaviste han, foruden en udtalt anæmi, endel basofile celler, som lignede store lymfocyter, baade i blodet og som hobe i visse kapillærer, nemlig kapillærer, som er begrænset af retikuloepithel, det vil altsaa sige i leverens og miltens kapillærer. At disse basofile, lymfoide celler var chromogonier, beviste *Ellermann*, dels ved hjælp af mitosevinkelmaalinger, dels ved at finde alle overgange fra disse basofile celler til den modne chromocyt.

Da han ogsaa kunde paavise lignende histologiske billeder ved menneskets perniciøse anæmi, mente han heri at se et bevis for sin teoris rigtighed. Vi skal senere under omtalen af den menneskelige og experimentelle anæmis histologi komme nærmere ind paa dette spørgsmaal.

Resumé: Ved de fleste infektionssygdomme opstaar en svagere eller stærkere anæmi. Denne anæmi er oftest en simpel anæmi, men ved septiske infektioner ses undertiden typiske perniciøse anæmier.

Ved chroniske infektionssygdomme, som febr. rheumatica, chroniske septiske tilstande og lues, kan der opstaa perniciøse anæmier.

Ved myelomer, leukoser, baade acute og chroniske, kan man finde perniciosa-lignende anæmier.

KRYPTOGENE ANÆMIER

Efter omtalen af de perniciøse anæmier med kendt eller formodet æthiologi er vi nu naaet til de kryptogene perniciøse anæmier.

Som tidligere omtalt har det ikke skortet paa hypotheser angaaende den kryptogene perniciøse anæmis æthiologi. Allerede i 1870 paaviste *Fenwick* (112) anadenia ventriculi og gastritis ved perniciøs anæmi, og han saa i de derved fremkaldte fordøjelsesforstyrrelser aarsagen til anæmien.

Denne anskuelse vandt i den følgende tid tilslutning fra tysk side, hvor *Quincke* (296, 295) og *Nothnagel* (268) gjorde sig til talsmænd for samme theori, og ogsaa i staterne vandt theorien forkæmpere som *Henry & Osler* (157).

Men især fra tysk side begyndte der at hæve sig stærke røster

mod denne anskuelse, og særlig *Einhorn* hævdede og paaviste, at en achyli aldeles ikke behøvede at paavirke ernæringstilstanden og ej heller behøvede at fremkalde en anæmisk tilstand.

Nu havde *Fenwick* (112) desuden gjort opmærksom paa, at man af og til saa tarmatrofi ved perniciøs anæmi. *Fenwick* selv vilde dog ikke tro, at der var nogen forbindelse mellem tarmatrofien og anæmien, idet mange patienter døde uden ringeste tegn paa en anæmi, og dog paavistes ved sectionen en udtalt tarmatrofi.

I Tyskland havde nu *Nothnagel* nøjere undersøgt tarmatrofiers forekomst hos lig og paavist, at en saadan fandtes i indtil 84 % af alle lig. Dette førte dog ikke til at betragte tarmatrofien som et betydningsløst fund, men tværtimod dannedes efterhaanden den anskuelse, at en del, overvejende kryptogene, sygdomme skyldtes en saadan udbredt tarmatrofi. Paa denne maade forsøgte man blandt andet at forklare den perniciøse anæmi, børneatrofien og sprue.

Det var især *Ewald* (96) & *Martius* (231) som udtalte, at den simple achyli var en fuldkommen godartet og medfødt lidelse, men kombineret med en udtalt tarmatrofi, fremkaldtes en perniciøs anæmi.

Men ved *Faber* & *Bloch*'s (105—107) klassiske undersøgelser over tarmatrofier maatte denne theori falde til jorden.

Faber & *Bloch* fandt i begyndelsen af deres undersøgelser, at en saadan tarmatrofi forekom overordentlig hyppigt, især ved perniciøse anæmier. Men det stod dem hurtigt klart, at de her stod overfor postmortelle forandringer, idet det mikroskopiske billede tydede paa, at det var en simpel udspiling af tarmen, der gav anledning til tydningen atrofi. For at udelukke en saadan postmortel forandring, injicerede de ½ liter 10 % formalinopløsning i abdomen lige efter dødens indtræden. Herved fixeredes tarmen ret momentant, og de mikroskopiske billeder blev nu anderledes lette at tyde. De paaviste ved hjælp af denne methodik, at de billeder, som tidligere var tydede som atrofi, kun skyldtes en stærk udspiling af tarmafsnittet, opstaaet ved den under forraadnelsen udviklede luft, og at slimhindedefekterne skyldtes kadaverøse forandringer. De fandt nemlig alle overgange fra den kontraherede tarm med tætstillede vili,

normal submucosa og muskularis til den stærkt udspilede, tyndvæggede tarm med lave, vidtadskilte vili og tynd submucosa og muskularis. — Ved forsøg med friske hundetarme kunde de experimentelt overbevise sig om rigtigheden heraf.

Og baade ved perniciøse anæmier, atrofia infantum (*Bloch*) og sprue (*Faber*) paavistes fuldkomment normale forhold, specielt ingen tegn paa atrofi.

Hermed faldt altsaa læren om en tarmatrofi som aarsag til den perniciøse anæmi.

Men efter at tarmatrofien maatte betragtes som modbevist som aarsag til den perniciøse anæmi, var jo alligevel een intestinallidelse tilbage, nemlig achylien. Og om denne samlede interessen sig saa atter. Saaledes kunde *Faber & Bloch* (105) i 1899 samle 33 tilfælde af perniciøs anæmi med achylia gastrica, et fund, som senere er blevet bekræftet paa et langt større materiale. *Levine & Ladd* (217) kunde saaledes i 1921 meddele 122 tilfælde af typisk perniciøs anæmi, og kun i eet eneste tilfælde manglede achylien.

Som det organiske substrat for en saadan achyli paaviste *Faber & Bloch* — ligeledes ved post mortem udførte formolinjektioner — en udtalt gastritis. En saadan gastritis kunde godt, saaledes som allerede i 1892 paavist af *Einhorn*, være forenelig med velbevarede kirtler, saaledes at der ikke behøvede at være anadeni for at give en komplet achyli. Ved saadanne post mortem udførte formolinjektioner paaviste nu *Faber & Bloch*, at der ved den perniciøse anæmi konstant fandtes en udtalt gastritis. Denne havde nok en vis tendens til at kombineres med atrofi, men en saadan atrofi fandtes ikke altid, selv ved en komplet anaciditet. Det var altsaa desuden lykkedes for *Faber & Bloch* at paavise, at achyli var et konstant fund ved den perniciøse anæmi, og at der til grund for denne achyli laa en veludtalt gastritis, undertiden kombineret med en atrofi.

Faber & Bloch søgte nu at forklare anæmien og gastriten som to ensløbende følgesymptomer af en chronisk intoxication, denne, mente de, skyldtes en i tarmkanalen dannet gift, som saa baade skulde fremkalde gastrien, anæmien og de undertiden med denne sideløbende degenerationsprocesser, som fandtes i medulla, især i bag- og sidestrengene.

Denne theori forlod *Faber* (100—102 & 104) dog senere, idet han iagttog tilfælde af perniciøs anæmi, hvor han mange aar i forvejen havde konstateret en allerede tilstedeværende achylia gastrica. Saaledes meddelte *Faber* i 1913 en del tilfælde af perniciøs anæmi, hvor achylien var iagttaget indtil 13 aar før anæmiens udbrud. *Faber* drog heraf den slutning, at achylien maatte være primær i forhold til anæmien, og at denne igen maatte være en følge af achylien.

Senere iagttagelser af andre forfattere har ogsaa kunnet bekræfte *Faber*'s paastand. Saaledes har *Bie* (25 & 26) meddelt et tilfælde, hvor achylien var paavist 12 aar før anæmien, og *Levine & Ladd* (217) meddeler to tilfælde, hvor achylien var paavist henholdsvis 6 og 2 aar førend anæmien. Og *Wilkinson* (376) beretter ligeledes om to tilfælde, hvor anæmien opstod henholdsvis 10 og 3 aar efter achyliens paavisning. *Hurst* har ialt fra litteraturen kunnet samle saadanne 13 tilfælde, hvor achylien var paavist indtil 13 aar i forvejen, og hertil kan jeg selv føje et tilfælde, hvor patienten har haft sin achyli 20 aar, førend anæmien kunde paavises, og endda kun som en begyndende, men typisk perniciøs anæmi.

Som yderligere støtte for denne sin theori fremførte *Faber* desuden, at man ved achylier hyppigt finder anæmier, selvom disse var simple, hypochrome anæmier. Sammen med *H. C. Gram* har *Faber* (108) senere hos 90 achylikere fundet en simpel anæmi hos 36,5 % og i et enkelt tilfælde endog en meget svær anæmi, med en hæmoglobinprocent paa 34, men med en index colorimetricus paa 0,5.

Tilbage for *Faber* var nu at forklare, hvorfor der saa hyppigt optræder anæmiske tilstande ved achylia gastrica og af og til perniciøs anæmi.

Allerede i 1888 havde *Hunter* (167) hævdet, at den perniciøse anæmi skyldtes en hæmolyse, foraarsaget af en fra tarmkanalen stammende ptomain-agtig gift. Denne opfattelse accepteredes fra tysk side af *Grawitz*, som mente, at achylien var skyld i abnorme gæringsforhold i tarmen, hvorved dannedes hæmolytiske stoffer. *Hunter* (168–175) gik dog senere bort fra sin primære theori og vilde nu opfatte anæmien som et udtryk for en chronisk infektionssygdom af septisk natur. Den-

ne kunde have forskellig oprindelse: oral sepsis (stomatitis, glossitis), septisk gastritis, septisk enteritis. Og senere — i 1913 — hævder han, at den perniciøse anæmi er en specifik infektionssygdom, lokaliseret til tungen, ventrikkel og tarm. I disse organers vægge, mener han, dannes de hæmolytiske gifte, som er den oprindelige aarsag til den perniciøse anæmi.

Faber antager nu, at den mangelfulde ventrikel-fordøjelse skaber nye og forandrede vækstbetingelser for en forøget tarmflora. Denne tarmflora skulde allerede begynde i ventriklen eller i hvert fald i duodenum. Til støtte herfor anfører *Faber* i henhold til undersøgelser af *Alfred Madsen*, at normal ventrikel og duodenum maa anses for at være sterile eller i al fald meget kimfattige. At dette virkelig er tilfældet, beviser tilfulde de talrige og overensstemmende resultater, som de forskelligste undersøgere er kommet til, idet *Eschericht* (93), *Madsen & Yundell* (cit. 104), *Bartle & Harkins* (14), *Hess* (159), *Dawson* (63), *Hirschberg & Liefmann* (161), *Cusching & Livingrod* (62), *Brotzu* (45), *Gilbert & Dominici* (124), *Grassmann* (137), *Hansen* (148), *Bogendørfer* (34 & 35), *Kirâlyfi* (192), *Kuttner* (203), *Mac Fadayen, Nencki & Sieber* (225), *Marfan* (229), *Mc Neal & Chace* (261), *Meyeringh, Moro* (250), *Plonsker & Rosenbaum* (291), *Seyderhelm* (344), *Becker* (17), *Venables, Knott & Bowel* (367), *Wichels* (374) og *Winterstein* (379) godtgør, at den normale ventrikel, duodenum og øverste del af tyndtarmen er sterile, eller hvis der findes bacterier, er disse meget faatallige.

Men lad os nu se, hvordan forholdet stiller sig, naar der er tale om en achylia gastrica. Vi maatte jo vente at finde en stærk forøget flora, hvis *Faber's* teori er rigtig.

I litteraturen findes nu enkelte tilfælde, hvor man ikke har kunnet paavise nogen forskel hos achylikere, idet deres ventrikel og duodenum var sterile. Saaledes har *Bartle & Harkins* (14) hos 3 achylikere ikke kunnet finde bacterier i disses duodenum, og *Kirâlyfi* (192) raader ligeledes over 2 achylikere med steril duodenum. *Wichels* (374) mener, som resultat af sine undersøgelser, at kunne fastslaa, at ventriklen hos achylikere er steril mellem maaltiderne.

Men størsteparten af forfatterne er enige om, at der ved achyli

findes en mer eller mindre udtalt colonflora lige op til pylorus. Saaledes finder *Bogendørfer* (34 & 35) colonflora lige til pylorus ved achyli, medens han hos normale først finder bact. coli 2,5 m fra pylorus, og forfattere som *Gorke* (130), *Hirschberg & Liefmann* (161), *Hoefert* (163), *Lindemann & Becker* (17) finder især bact. coli i ventriklen ved achyli.

Og ved achyli og perniciøs anæmi finder *Becker* (17), *Grassmann* (137), *Gorke* (130), *Bogendørfer* (34 & 35), *Meulengracht* (236 & 239), *Kirâlyfi* (192), *Hoefert* (163) og *Tinozzi* (164) bacterium coli i ventrikel eller duodenum, og *Goldman* (126) finder ved Hjælp af *Einhorn's* tube, at jejunalindholdet ved et tilfælde af perniciøs anæmi allerede 75 inches fra tandrækken indeholder et utal af bacterier, 32—50 millioner kim pr. cm^3 tarmsaft — især bacterium coli og streptococcer af gamma-typen.

Disse resultater synes at være lidt modstridende, men stiller vi os det spørgsmaal, hvorfor ventriklen og duodenum normalt er sterile, saa synes man i svaret herpaa samtidig at finde en forklaring.

Enkelte forskere som *Gregersen* (139) og *Hajos* (145) mener, at ventriklens sterilitet skyldes dens *HCL*-indhold, idet pepsinet ikke besidder bactericide egenskaber. Denne anskuelse deles ogsaa af *Gorke* (130), *Meyeringh* og *Wichels* (374), medens *Kopeloff* (197) ikke mener, at ventrikelaciditeten og tarmfloraen kan bringes i relation til hinanden.

Spørgsmaalet er nu, om *HCL* alene er skyld i steriliteten. Det kan ved en overfladisk betragtning synes saa, men som tidligere omtalt finder dog enkelte forskere en steril ventrikel og duodenum, tiltrods for, at der samtidig paavistes en achyli. Altsaa kan steriliteten ikke alene skyldes ventriklens *HCL*-indhold, og da den ej heller skyldes pepsinet, maa man søge aarsagen andetsteds. *Bartle & Harkins* (14) hævder derfor ogsaa, at ventrikelsteriliteten, foruden *HCL*-indholdet, skyldes andre elementer »chemical constituent or enzyme«, og *Dawson* er af samme mening.

Fortsatte undersøgelser tydede da ogsaa paa, at der i tarmen fandtes selvstændige kræfter, som udøvede en bactericid virkning. *Borchardt* (37) mente saaledes at kunne paavise lysiner i en blanding af tyndtarms- og pancreassaft overfor bact. coli,

tyfi og dysenteriæ, og *Landsberger* (209) bragte direkte bact. prodigiosus ind i tyndtarmen hos mennesket og paaviste, at disse bacterier blev dræbt inde i tarmen.

Det er dog især ved *Ganter & van der Reis's* (122) undersøgelser ved hjælp af tarmpatron, at vi faar et nøjere og mere exact kendskab til disse fænomener. Disse forskere bragte nemlig bact. prodigiosus, stafylococcus citrius, gærceller og bact. coli ind i tarmpatronen og lod denne glide ned i tarmen. Derefter aabnede de for patronen og lod tarmsaften strømme ind i patronen. De kunde saa vise, at de indbragte bacterier dræbtes af tyndtarmssaften, hvorimod colonsaften var uvirksom. Desuden paaviste de, at tyndtarms-bactericidien var uafhængig af tarmens fyldningstilstand og diæten. Dog mener disse to forskere, at der normalt findes en yderst fattig bacterie-flora i duodenum, saaledes at denne ikke er steril i ordets egentligste forstand.

Bogendørfer (34, 35), og senere *Bogendørfer & Bucholz* (36), kunde in vitro bekræfte *Ganter & van der Reis's* forsøg, idet de ved hjælp af sonde aspirerede tarmsaften og filtrerede denne gennem *Haen's* filter. Filtratet tilsattes derefter et næringssubstrat, som blev gjort iso-ph med tarmsaften og derefter tilsaaet. Det viste sig nu, at tarmsaften fra de midterste tarmpartier viste sig i stand til at udøve en hæmning overfor bacteriernes vækst. Denne egenskab ødelagdes ved opvarmning til 60°. Desuden fastslog de, at denne faktor maatte være et sekretionsprodukt fra tarmepithelet, og faktoren gav de navnet: »*Bacteriostanin*«. Det viste sig, at at denne faktor var lipoidopløselig.

Hvis dette »bacteriostanin« virkelig var et sekretionsprodukt fra tarmepithelet, maatte man vente, at beskadigelser af tarmen maaske kunde føre til en nedsat eller ophævet funktion, saaledes at stoffet ikke blev udskilt i tilstrækkelig mængde. Derved vilde jo opstaa betingelser for en forøget tarmflora, og at dette ikke blot er luftige hypotheser, viser de tørre fakta.

Bessaud-Bossert (22) finder nemlig, at smaabørn med tarmforstyrrelser huser bact. coli i deres ventrikel og duodenum, og et lignende fund gør *Moro* (250), og *Plonsker & Rosenbaum* (229) finder ligeledes baade bact. coli og lactis aërogenes i ven-

triklen ved dyspepsier, og selv uger efter dyspepsiens helbredelse har de endnu kunnet paavise disse kim, især bact. coli, i ventriklen. Endvidere fremgaar det af deres undersøgelser, at bact. coli godt kan trives i ventriklen, naar blot ph. er mindre end 3,7.

For dyrs vedkommende fastslog *Klein* (194), at de med føden indførte bacterier dræbtes i ventriklen hos kaniner, og *Kohlebrugge* (196) paaviste, at dyrs tomme ventrikel praktisk talt var steril. *Rolly & Liebermeister* (302) fandt ligeledes meget faa kim i normale kaniners tyndtarm, og indførte de bacterier i denne, dræbtes bacterierne hurtigt. De undersøgte derfor systematisk tarm- og pancreassaften og galden for bactericide egenskaber, men det lykkedes dem ikke at paavise saadanne stoffers existens. De mener sig derfor berettiget til at slutte heraf, at tarmbactericidien maa skyldes en funktion hos det levende tarmepithel. Ved beskadigelser af dette, for eksempel ved infektioner, ødelægges denne evne, og tarmsaften bliver pludselig et godt næringssubstrat.

Efter senere undersøgeres resultater synes denne theori at være rigtig, idet *Bernheim-Karrer* (21) ved injektion af et dysenteri-toxin, som beskadigede tarmslimhinden, nu kunde paavise bact. coli i forsøgsdyrenes ventrikel, hvorimod injektion af et difteri-toxin, som efter disse forfattere ikke beskadigede tarmslimhinden, ikke førte til en bact. coli invasion i ventriklen.

At toxiner virkelig besidder en saadan beskadigende indflydelse paa intestinaltraktus slimhinde, viser dels *Jerusalem's* (162) undersøgelser hos mennesker med infektionssygdomme, dels *E. Thomsen's* forsøg med hunde. *Jerusalem* kunde nemlig paavise en udtalt gastritis hos patienter med morbilli, difteri, meningitis epidemica og sepsis, og *E. Thomsen* fandt ligeledes en udtalt gastritis hos sine forsøgshunde, der havde faaet store doser difteri-toxin.

Som et sidste, men overbevisende argument for *Faber's* teori maa de meddelelser, som er fremkommet fra *Hartmann* (149), *Moynihan* (252) og *Ivy* (179), anføres. De to første forfattere har extirperet ventriklen paa Mennesker, og nogen tid efter denne operation optraadte en dødelig forløbende pernicios anæmi. Da *Ivy* (179) for nærmere at undersøge ventrikelsekretio-

nen, hos sine forsøgshunde isolerede ventriklen fra den resterende del af intestinalkanalen, ved direkte at forbinde oesophagus med duodenum, blev hundene dybt anæmiske, to døde af deres anæmi, en tredie helbredtes ved hjælp af jærn og levertran.

Som et yderligere bevis paa intoxications-teorien kan ogsaa anføres de hyppigt klinisk iagttagne intoxicationssymptomer, først og fremmest de febrile perioder. Thi selv om mange tilfælde forløber afebrile omtrent lige til exitus, saa maa man dog erkende, at uregelmæssige feberperioder indgaar som et led i sygdomsbilledet, ikke alene ved de kryptogene, men ogsaa ved den af bothriocephalus fremkaldte perniciøse anæmi. Og de forandringer, som optræder i centralnervesystemet, maa ogsaa tydes som tegn paa en toxicose, idet simple anæmier aldrig giver anledning til lignende forandringer. Og hele patientens trætte, intoxicerede udseende tyder jo ogsaa i samme retning, selvom enkelte forfattere vil tyde disse symptomer som rent anæmiske. Men mod en saadan opfattelse strider, at man hyppigt træffer blødningsanæmier med langt lavere chromocyt- og hæmoglobinværdier, uden spor af intoxicationssymptomer, medens perniciosa patienter med langt højere chromocyt- og hæmoglobinværdier kan ligge stærkt intoxicerede i dyb coma.

Det laa jo derfor ogsaa ret nær at forsøge experimentelt at fremkalde perniciøs anæmi paa dyr ved hjælp af bacterier og deres nedbrydningsprodukter. *Orudschiew & Lüdke* (281) har ogsaa ved hjælp af subletale doser af tyfus-, paratyfus-, dysenteri- og colibaciller kunnet fremkalde en anæmi hos forsøgsdyrene. Hæmoglobinværdien sank ofte betydeligt og ligesaa chromocyttallet. Desuden optraadte endel polychromasi og normoblaster. Disse forfattere kunde desuden vise, at det var ligegyldigt, om de anvendte levende eller dræbte bacterier, eller man injicerede vandige extracter af disse bacterier. De herved fremkaldte anæmier maatte dog indrubriceres i de simple anæmiers gruppe.

Kraus & Ludwig (200) anstillede lignende forsøg og injicerede levende kulturer af stafylococcer og vibrioner. Derved kunde de fremkalde en anæmi hos forsøgsdyret, idet chromocyt-

tallet aftog betydeligt, og samtidig fremkaldtes en makro-mikropoikilocytose, samt en udtalt leukocytose.

Samme resultat er *Streng & Todd* (348) kommet til med samme teknik.

Senere optog *Lüdke* sine forsøg i samarbejde med *Fejes* (223). De støttede sig nu til *Faust & Tallquist's* (111) undersøgelser over bothriocephalus-lipoidet og forsøgte derfor at extrahere lignende stoffer af almindelige tarmbacterier som bact. coli, perfringens, putrificus, proteus, og streptococcer og stafylococcer, og desuden af bact. tyfi, paratyfi A & B, dysenteriæ og vibrio choleræ. Ved ætherextraction lykkedes det ogsaa for dem at fremstille hæmolytiske lipoider af disse bacterier, og de kunde vise, at disse lipoider hørte til fedtsyrerækken.

De anstillede nu først hæmolyseforsøg in vitro med disse lipoider. De prøvede nemlig lipoidets hæmolytiske evne overfor en 5 % opslemning af vaskede chromocyter, og de viste, at lipoiderne kunde hæmolysere chromocyter i større eller mindre grad. Denne hæmolyse afhang nemlig af, alle andre forhold lige, arten af chromocyterne, idet nogle dyrearters chromocyter hæmolyseredes lettere end andres. Lignende forhold var allerede tidligere vist for antigene hæmolysiners vedkommende (*Ehrlich, Neisser & Wechsberg, Kraus & Clairmont*), idet visse dyrearters chromocyter kunde være mer eller mindre resistente overfor saadanne hæmolysiner. — Desuden kunde *Lüdke & Fejes* vise, at lipoid-hæmolysen blev hæmmet overordentlig stærkt, respektivt ophævet, ved tilsætning af smaa mængder normalserum.

Disse hæmolytiske lipoider viste sig at være termostabile.

Ved injektioner af en saadan lipoid-opløsning paa kaniner, hunde og aber kunde de fremkalde en betydelig anæmi. Hos alle forsøgsdyrene paavistes endel normoblaster, og ved meget svære anæmier fandtes desuden enkelte megaloblaster. Desuden opstod en thrombopeni og leukopeni, med relativ lymfocytose. Af og til var anæmierne hyperchrome.

Injicerede de derimod levende eller dræbte bacterier, hvis lipoid kunde virke anæmiserende, lykkedes det ikke for dem at fremkalde de samme forandringer, der opstod ingen anæmi.

Ved section af de anæmiske dyr kunde *Lüdke og Fejes* paavise en hypertrofi af den røde marv, samtidig med en degeneration af de parenchymatose organer. Naar det drejer sig om

anæmiske hunde, indeholdt disses lever mere *Fe*, end normale hundes, men hos anæmiske aber kunde de ikke paavise nogen stigning i leverens *Fe*-mængde.

Lüdke & Fejes slutter deres arbejde med at erklære, at de ikke veed, hvorledes disse hæmolytiske lipoider frigøres i tarmen, og endnu mere gaadefuldt bliver deres resorbtionsmekanisme. Men de antager, at lipoidet frigøres og dernæst beskadiger tarmepithelet, og saa er muligheden for resorbtion til stede. De mener desuden at kunne fastslaa, at injektion af lipoid fremkalder en gastritis, og de mener derfor, at der er mulighed for en art circulus vitiosus.

Desværre kan man ikke af deres forsøgsprotokol se, hvor meget lipoid de har injiceret. Tilsyneladende stammer lipoidet fra 2—5 liter bouillonkultur, som har staaet i termostat ved 37° i 6—8 dage. — Desuden har de, for at faa lipoidet opløst i vand, maattet gøre dette alkalisk ved tilsætning af natriumkarbonat, et stof, som i sig selv er hæmolytisk.

Senere har *Seyderhelm* (343, 344) arbejdet med pathogene bacterier efter samme princip, som under bothriocephalus beskrevet. — Han fremstilledè nemlig først et vandigt extract af fæces, som stammede fra patienter med perniciøs anæmi. Af dette vandige extract fremstillede han ved alkoholfractionering et lipoid-frit proteinholdigt stof, som kunde opløses i vand som en kolloid opløsning. En saadan opløsning virkede ikke hæmolytisk in vitro, men injiceret intravenøst paa kaniner, fremkaldtes en svær anæmi, samtidig med tegn paa en udtalt toxisk virkning paa centralnervesystemet. Han forsøgte nu at fremstille lignende stoffer af fæces fra normale personer, og han kunde vise, at fæcesextract fra normale mennesker besad de samme egenskaber.

I samarbejde med *Noack* viste han, at denne toxiske fraction stammede fra tarmbacterierne. De fremstillede nemlig autolysater af saadanne bacterier, og ved en lignende alkoholfractionering kunde de fremstille lignende hæmotoxiske fractioner af bacterie-autolysaterne. De sluttede heraf, at fæces-fractionen maatte være identisk med bacterie-fractionen.

Ved intravenøse injektioner paa kaniner af opløsninger af saadanne bacterie-fractioner kunde de nu fremkalde typiske

perniciøse anæmier, naar de til stadighed ogede dosis. Der skete et stort henfald af chromocyter, saa at disses antal aftog betydeligt, samtidig med en kraftig reduktion af hæmoglobinmængden. Men hæmoglobinmængden aftog ikke i samme forhold som chromocyterne, disse aftog i stærkere grad, derved fremkom hyperchrome anæmier, idet index colorimetricus steg over 1. Desuden fremkom en udtalt aniso-mikro-megalocytose, endel poikilocyter, og tillige endel kærneholdige chromocyter, baade normo- og megaloblaster. Derimod opstod en neutrofil leukocytose, som ganske vist lige efter hver injektion aflostes af en forbigaaende leukopeni, og kun ved de mest extreme anæmier kunde de paavise en leukopeni.

Histologisk fandtes en udtalt degeneration af de parenchymatøse organer og desuden hæmosiderose i lever og milt.

Denne virkning af toxinet fremkom kun ved parenteral tilførsel, medens indførelse pr. os var uden virkning. Af særlig stærk virkning var den intravenøse injektion.

De fremstillede nu lignende fractioner af apathogene bacterier, men disse fractioner viste sig at være ganske virkningsløse.

De slutter heraf, at det maa dreje sig om en særlig egenskab hos de pathogene bacterier, og at denne egenskabs virkning maa sidestilles med pyrodinets, som jo heller ikke er hæmolytisk in vitro, men som in vivo afslører sig som en exquisit anæmiserende gift. Men baade pyrodin og toluylendiamin giver stødet til dannelsen af aposomer i chromocyterne, de saakaldte *Heinz-Ehrlich'ske* legemer, eller dannelse af methæmoglobin, dannelser, som ikke iagttoges ved disse bacterielle gift-anæmier.

Ved intravenose injektioner af disse bacterielle hæmotoxiner, saavel som efter injektion af bothriocephalin, kunde de paavise en tydelig resistensformindskelse hos chromocyterne overfor hypotone saltopløsninger. I reagensglas kunde en saadan resistensnedsættelse derimod ikke iagttages, idet resistensen forblev uforandret efter tilsætning af hæmotoxinerne. De diskuterer derfor muligheden af særlige organers medvirken in vivo, som milt og lever.

Da *Seyderhelm* nu ikke kunde forklare, hvorfor ikke alle bothriocephalusbærere i særdeleshed og alle mennesker i almin-

delighed fik perniciøs anæmi, antog han en forskellig tarmpermeabilitet hos sunde og hos patienter med perniciøs anæmi. Han forsøgte at bevise sin teoris rigtighed ved at fremstille lignende fractioner af lymfekirtler i mesenteriet, dels fra patienter, som var døde af perniciøs anæmi, dels fra patienter døde af interkurente sygdomme.

Af mesenterialglandler stammende fra 5 perniciosa patienter kunde han nu fremstille en fraction, som, injiceret paa kanin, ligeledes fremkaldte en hyperchrom anæmi, medens de fractioner, som stammede fra glandler fra 10 patienter med andre sygdomme, ikke var i stand til at fremkalde saadanne anæmier. Han mener dermed at have ført beviset for, at de bacterielle gifte, som findes i tarmen, ikke kan trænge igennem normalt tarmepithel, medens perniciøse patienters tarmepithel er permeabelt for disse hæmotoxiner.

Denne permeabilitet mener han skyldes en konstitutionel betinget egenskab hos perniciosa patienternes tarmepithel.

Talrige er de forsøg, som er udførte for nærmere at udforske og forklare disse bacterie-endotoxin anæmier, men alle har ført til negativt resultat. Saaledes eftergjorde *Busson & Kosian* (54) *Seyderhelm*'s forsøg. De kunde nok fremkalde nogen anæmi ved hjælp af coli-extracter, og der optraadte ogsaa endel normoblaster, men nogen perniciøs anæmi lykkedes det ikke at fremkalde. Samme negative forsøgsresultat opnaaede *Autor* (10), idet han heller ikke kunde fremkalde nogen perniciøs anæmi.

Kun *Morton, Kahn & Torry* (251) er det lykkedes at fremkalde en forbigaaende perniciøs anæmi hos aber ved injektion af bact. *Welchii*-toxin. Ved at undersøge tarmfloraen hos 33 perniciosa-patienter kunde de vise, at fæces konstant indeholdt bact. *Welchii*. De fremstillede derfor et toxin af disse bacterier og injicerede dette intravenøst paa aber. Der opstod en hyperchrom, hæmolytisk, megalocytær anæmi, samt en leukopeni, med en relativ neutrofil leukocytose. Trods fortsatte injektioner forsvandt anæmien ganske.

KONSTITUTION

Enkelte gange har konstitution været nævnt i forbindelse med bothriocephalus-anæmien, tarmstriktur-anæmien og de andre former af perniciøs anæmi, idet man nødes til at antage et konstitutionelt moment som en væsentlig factor i den perniciøse anæmis æthiologi. Derfor maa vi ogsaa skænke denne interessante og ikke uvæsentlige factor en nærmere omtale.

Allerede nogle af de ældste og ældre forfattere, som *Immermann* (178), *Runeberg* (313) og *Laache* (207) var af den anskuelse, at man sikkert maatte tage hensyn til en vis individuel disposition, naar talen var om perniciøs anæmi. Og blandt senere forfattere hæver der sig ogsaa kraftige røster for at opfatte den perniciøse anæmi som en sygdom, opstaaet — enten exo- eller endogent — paa basis af individuelle, konstitutionelle ejendommeligheder.

Klein (194) er den første forfatter, som i 1891 offentliggør 3 tilfælde af typisk perniciøs anæmi i samme familie, og et par aar senere meddeler *Sinkler & Escher* (346) tre tilfælde af essentiel perniciøs anæmi hos tre søskende. Og i 1899 kan *Byrom-Bramwell* (43) berette om 7 tilfælde af perniciøs anæmi, opstaaet hos 7 blodsbeslægtede individer.

Schauman (328—30) er den forsker, som først af alle har forsøgt at klarlægge disse synspunkter, i særdeleshed for bothriocephalus-anæmiernes vedkommende. Saaledes viser han, at der i samme familie baade kan optræde bothriocephalus-anæmier og essentielle perniciøse anæmier, og heraf slutter han, at der maa findes en vis familiær disposition for perniciøs anæmi. Desuden beretter han om et tilfælde af bothriocephalus-anæmi, hvor patienten helbredtes for anæmien, efter ormens afdrivning, men flere aar efter fik patienten en typisk, kryptogen perniciøs anæmi og døde af denne. Senere kan *Schauman & Saltzman* (330) meddele 13 saadanne tilfælde. Man kan maaske indvende herimod, at disse patienter a priori har lidt af en krytogen perniciøs anæmi, men herimod taler, at størsteparten af disse patienter har været symptomfri i flere aar, saaledes har en patient været fuldkommen rask i de mellemliggende 14 aar, og en anden har lige-

ledes en fuldkommen symptomfri periode paa 13 aar. Det synes derfor lidt søgt, at ville forklare disse tilfælde som kryptogene perniciøse anæmier, hvor bothriocephalus latus kun er et tilfældigt fund, men hvor afdrivningen af parasitten dog alligevel skaber en symptomfri periode paa indtil 14 aar.

Tallquist vil forklare dette forhold paa en anden maade, nemlig følgende. Han antager, at organismen, ved at være udsat for bothriocephalus-giftens hæmo- og myelotoxiske virkninger, ligesom forberedes, sensibiliseres, til en kryptogen perniciøs anæmi.

Denne forklaring kan sikkert ikke opretholdes, thi hvorfor succederes ikke alle bothriocephalus-anæmier af kryptogene perniciøse anæmier, og hvordan skal man forklare, at en patient kan have lidt af en bothriocephalus-anæmi, for senere gentagne gange atter at inficeres med bothriocephalus, uden at faa en perniciøs anæmi.

Schauman & Saltzman (330) har senere ialt kunnet samle 24 familier, hvor mindst 2 beslægtede har haft perniciøs anæmi. Og senere har man kunnet meddele talrige saadanne tilfælde. Fra Danmark har *Meulengracht* (237, 241) og *H. C. Gram* (135) kunnet bidrage hertil, og fra Sverige har *Mustelin (248)* ligeledes kunnet berette om familiær optræden af perniciøs anæmi. Fra staterne foreligger *Levine & Ladd's* (217) store arbejde over perniciøs anæmi, og blandt et materiale paa 143 patienter var de 6 % familiære.

Faber & H. C. Gram (109) beskriver to tilfælde af perniciøs anæmi og achyli samt et tilfælde af simpel anæmi og achyli i samme familie.

Derimod har *Zadek* (385) kun kunnet finde to familiære tilfælde af perniciøs anæmi, hos to søskende, i sit materiale paa 200 tilfælde af kryptogen perniciøs anæmi.

Forsøger man nu at forklare grunden til denne familiære optræden, maa man først gøre sig det klart, om der her er tale om falsk eller ægte arv. *Ellermann* saa i den familiære optræden et bevis for den af ham i Bergen fremsatte teori, at den perniciøse anæmi var en infektionssygdom, altsaa maatte det dreje sig om en falsk arv. Hvorvidt nu *Ellermann's* teori staar for en nærmere kritik, maa staa hen, men heller ikke det tilfældige

sammentræf af denne sjældne sygdom i samme familie kan tages til indtægt for en falsk arv.

Tilbage bliver da at betragte det konstitutionelle moment som et udtryk for en ægte arv. Den arvelige factor kunde se ud til at være recessiv, men maa sikkert, da der er tale om heterozygoter, være dominant. Det, der arves, er, som *Johansen* udtrykker sig, reaktionsmodus, det vil sige evnen til at reagere paa en bestemt maade under visse givne omstændigheder.

At komme nærmere ind paa omtale af og forsøg paa udredning af disse forhold vil føre for vidt og ligger ogsaa udenfor dette arbejdes plan, — specielt interesserede vil finde emnet behandlet i *Meulengracht's* smukke konkurrenceforelæsning (241).

Den perniciøse anæmi maa altsaa betragtes som et symptomkomplex med et typisk hæmatologisk og pathologisk-anatomisk billede, men med en forskellig, mangeartet æthiologi.

Som vi har set, kan de æthiologiske faktorer være dibothriocephalus latus, sprue, tarmstrikturer, graviditet og endelig rene enterogene for de »kryptogene« anæmiers vedkommende, nemlig, efter *Faber,* post-achyliske anæmier.

Saaledes falder det gamle skel mellem den »primære« perniciøse anæmi og de øvrige, secundære anæmier, idet den perniciøse anæmi viser sig at være en secundær anæmi med et typisk billede og forløb.

Det var derfor min opgave at forsøge at fremkalde experimentelle perniciøse anæmier paa dyr ved intravenøse injektioner af stoffer, isolerede dels fra bothriocephalus latus, dels fra forskellige bacterier, baade pathogene og apathogene. Endvidere maatte disse experimentelle anæmiers natur nærmere studeres, for at kunne drage paralleller mellem disse experimentelle anæmier og menneskets perniciøse anæmi. Derved skabes mulighed for nærmere kendskab til og forstaaelse af den perniciøse anæmi's pathogenese.

Den intravenøse injektionsmaade vælges af ganske bestemte grunde, nemlig for at efterligne de naturlige forhold saa meget som muligt og for at udelukke eventuelle focale forandringer

og reaktioner, som kunde opstaa ved subcutan injektion i form af dekomposition af stoffet eller betændelsestilstande.

Fremstillingen af de hæmo-myelotoxiske stoffer vil blive nærmere omtalt i det følgende, derimod maa paa forhaand præciseres, hvilke hæmatologiske undersøgelser der bør foretages, og hvilke kriterier der bør fordres, for at kunne stille diagnosen perniciøs anæmi.

Disse fordringer maa være følgende:
anæmien skal have et typisk blodbillede, den skal være

1: hæmolytisk (hæmotoxisk),
2: hyperchrom,
3: megaloblastisk,
4: leukopenisk, med relativ lymfocytose,
(5): thrombopenisk.

Ved rettidig ophør af den skadelige noxe, skal opstaa en normoblastisk remission og yderligere en neutrofili.

Som typisk pathologisk-anatomisk fund maa forlanges en udtalt anæmi, utvivlsom hypertrofi af medulla ossium rubrum, samt hæmosiderose af lever og milt.

Jeg har derfor daglig bestemt:

1: chromocyttal,
2: hæmoglobin,
3: index colorimetricus,
4: leukocyttal
samt jævnligt 5: mikrometri af chromocyterne,
6: differentialtælling af leukocyterne,
7: undersøgelse af tørpræparater,
og undertiden 8: thrombocyttælling og
9: resistensbestemmelse og
10: serumfarvebestemmelse.

Hertil kommer sektion af dyrene og mikroskopisk undersøgelse af knoglemarv, lever, milt og nyrer.

Efter omtale af min teknik, samt mine forsøgsdyrs (kaniner) normale hæmatologi, skal jeg referere mine forsøg og de deraf vundne resultater.

KANINENS NORMALE BLODBILLEDE

Da kaninen er et af vore mest anvendte forsøgsdyr, foreligger der talrige undersøgelser over blodet og dets sammensætning hos disse dyr.

De hidtil foreliggende undersøgelser er imidlertid ret vanskelige at sammenligne, da teknikken ved mange af disse undersøgelser er behæftet med store forsøgsfejl, og de anvendte farvemethoder ofte har ydet lidet og vanskeligt differentierlige billeder. Men i grove træk findes følgende forhold:

Hæmoglobinindholdet er af flertallet af forfattere angivet at svinge indenfor ret vide grænser. Der er desuden paavist en udtalt forskel i hæmoglobinmængden hos de to køn, idet hanner besidder mere hæmoglobin end hunner. Hæmoglobinbestemmelserne er enten udført ved hjælp af kolorimetri eller spektroskopi. Spektroskopiske værdier har jeg, for at lette oversigten, omregnet til kolorimetriske værdier. I nedenstaaende skema findes de for mig tilgængelige forfatteres resultater:

Abderhalden (1):	71 %
Becker, Helander & Simola (18):	60 %
Bittner (30):	79 %
Bürker (51):	65,9 %
Bürker, Ederle & Kirchner (53):	74 %
Fritsch (120): ♂:	69 %
♀:	67 %
Klieneberger & Carl (195):	50 %
Møller (254):	78,9 %
Otto (280): ♂:	58,4 %
♀:	50,9 %
Petri (290): ♂:	83,6 %
♀:	77,3 %
Subbotin (350):	48,6 %
Nyfeldt (1918):	76,7 %

Ved mine egne undersøgelser, der ialt omfatter 99 kaniner, hvoraf de 33 var hunner og de 66 hanner, finder jeg følgende værdier:

Middelværdi af 99 kaniner: 85,7 %
Mindste værdi : 65 %
Største værdi : 116 %
♂: middelværdi: 86,5 %
♀: middelværdi: 83,3 %

Enkelte gange fandt jeg dog kaniner med meget lav hæmoglobinprocent. Lignende fund er ogsaa tidligere beskrevet af andre forfattere under navnet »stald-anæmi«. En saadan skal særlig findes hos dyr, som lever under daarlige og indskrænkede forhold. Hos de enkelte kaniner, hvor jeg fandt en saadan extrem anæmi, fandtes foruden denne en nefritis, og saadanne dyr er selvfølgelig ikke anvendt som forsøgsdyr. Blodundersøgelserne hos saadanne kaniner indgaar heller ikke i normalmaterialet og influerer derfor ikke paa de deraf beregnede middelværdier.

Chromocyttallet angives ogsaa at svinge indenfor ret vide grænser fra dyr til dyr. Man finder nemlig værdier, der ligger mellem 3500000 og 7000000. Men dels er nogle af disse forsøg udført med mangelfuld teknik og derfor behæftede med store forsøgsfejl, dels er alderen ikke anført, og man kan af det foreliggende materiale ikke se, om der er taget hensyn til »staldanæmien« eller andre pathologiske tilstande. De enkelte kaniner, som foruden den nedsatte hæmoglobinprocent ogsaa havde nefritis, havde nemlig ogsaa en udtalt oligocytæmi.

I nedenstaaende skema findes en oversigt over de til dato foreliggende undersøgelser over kaninens chromocyttal.

Bernaud (20): ♂:	4260000.
♀:	4190000.
Bettmann (23):	6—7000000.
Bittner (30):	5290000.
Burnet (cit. 30):	6—7000000.
Bürker, Ederle & Kirchner (53):	5630000.
v. Domarus (70):	6—7000000.

Fritsch (120): ♂:	5940000.
♀:	5780000.
Goodall (129):	6—7000000.
Gruber (140):	6—7000000.
Hayem (150):	6—7000000.
Klieneberger & Carl (195):	5250000.
Malassez (226): ♂:	4540000.
♀:	4160000.
Marloff (230):	5850000.
Otto (280):	4720000.
Petri (290) ♀:	4610000.
♂:	5212000.
Stølzing (349):	4866000.
Vierordt (368):	4407000.
Worm-Müller (382):	6426000.
Nyfeldt (1918):	5340000.

Som resultat af mine egne undersøgelser over chromocyttallet hos 99 normale kaniner fandt jeg følgende værdier:

Middelværdi: 5714500.
Største — : 7620000.
Mindste — : 4483000.

Hos 66 hanner finder jeg følgende chromocyttal:

Middelværdi: 5879000.
Største — : 7081000.
Mindste — : 4483000.

Hos 33 hunner finder jeg:

Middelværdi: 5550000.
Største — : 7620000.
Mindste — : 4820000.

Leukocyttallet angives ogsaa at ligge indenfor vide grænser, lige fra 3800 til 14000 pr. mm^3. Nu kan man af de fleste angi-

velser ikke se, om kaninerne har været underkastet de samme forsøgsbetingelser, saaledes at resultaterne uden videre korrektion kan sammenlignes. Ved leukocyttællinger maa man nemlig regne med en del forstyrrende faktorer. Som en af de mest betydende for disse forsøg maa den myogene leukocytose regnes. Allerede *Cohnstein & Zuntz* (58) paaviste, at jagede kaniners blod indeholdt langt flere leukocyter end hvilende kaniners. Har man sine kaniner gaaende i løbegaard og derfor er tvunget til at anstille klapjagt paa disse før hvert forsøg, maa man altsaa regne med en betydelig amfofil leukocytose. — Dette forhold er dog udelukket i mine forsøg, idet de i forsøg værende dyr altid har været opstaldet i smaabure.

En anden forstyrrende faktor kunde en eventuel fordøjelsesleukocytose tænkes at være. Nu foreligger der imidlertid en del undersøgelser over dette spørgsmaal, og alle forskere undtagen *Brasch* (42) er enige om, at en saadan ikke eksisterer hos kaninen. *Brasch* mener at have konstateret en fordøjelsesleukocytose hos kaniner, men først efter at disse havde sultet i flere dage, for tilsidst at blive fodret lige før tællingen. *Pohl* (292) har dog, selv efter forudgaaende faste, ikke kunnet paavise leukocytose. Og *Rieder* (301) har, selv efter fodring med okserum, ikke kunnet paavise fordøjelsesleukocytose hos kaniner, hvilket resultat stemmer smukt overens med *Japha's* (180). *Japha's* undersøgelser resulterer i, at man ikke kan paavise fordøjelsesleukocytose hos herbivorne.

Da jeg ikke har anvendt drægtige kaniner, bortfalder selvfølgelig hensynstagen til graviditets-hyperleukocytosen. Iøvrigt maa jeg for særligt interesserede henvise til *G. Jørgensen's* disputats (166), hvori emnet er uddybet og nærmere kritiseret.

De fleste forfattere har ikke angivet forsøgskaninernes omtrentlige alder, og denne spiller dog en betydelig rolle, idet *Lindberg* (221), *Jolly* og *Aguna* (163) har paavist, at leukocyttallet stiger fra fødslen og til 5 maaneders alderen, og at denne stigning især skyldes en voldsom lymfocytforøgelse, som det fremgaar af *Lindberg's* skema:

Tid efter fødslen.	Leukocyter pr. mm³	pseudoeosinofile pr. mm³	Lymfocyter pr. mm³
14 dage.....	2000	400	1500
1 maaned	3000	800	2100
2 »	5500	1200	4100
3 »	5900	1400	4300
4 »	7000	1400	5400
5 »	8900	1500	7200
6 »	6500	1600	4600
7 »	6200	2000	4000
8 »	6000	1600	3800
9 »	5800	1600	3800
10 »	5500	1600	3600
11 »	5100	1700	2900

Derfor har jeg ogsaa kun brugt dyr, der var et aar gamle eller ældre.

Over fordelingen af leukocyterne i de forskellige kargebeter foreligger en undersøgelse af *Bernaud* (20). Han paaviser, at blodet er ens med hensyn til chromocyter, hæmoglobin, leukocyter og serumprotein i ørevener, venaporta, arteria carotis, arteria epigastrica og cor. Kun miltblodet er rigere paa chromocyter, medens de andre af blodets bestanddele er uforandrede.

I omstaaende skema er angivet resultatet af de for mig tilgængelige forfatteres undersøgelser (se Tabellen S. 64—65).

UNDERSØGELSER I TØRPRÆPARATET

Kaninens *chromocyter* svarer i form og størrelse omtrent til menneskets. De fleste forfattere finder saaledes en middeldiameter paa 7,1 μ, altsaa en lille smule lavere end menneskets. *Klieneberger* og *Carl* (195) finder dog endnu lavere værdier, idet de hævder, at middeldiameteren varierer mellem 5,7 og 6,9 μ, men at former paa 7,1 μ ikke skal være sjældne. *Becker, Helander* og *Simola* (18) finder ogsaa ret lave værdier, idet de, som middelværdi hos to kaniner, angiver 6,51 μ og 6,66 μ.

Nogle forfattere meddeler, at man i kaninblod normalt skal kunne træffe mikrocyter, hvis størrelse kun andrager ¼—½ af normen, ligesom man ogsaa hyppigt skal kunne finde normoblaster. Det viser sig dog ved nærmere efterforskninger at være

undersøgelser, der er foretaget paa unge dyr (*Gruber* (140) og *v. Domarus* (70)). Paa samme maade forholder det sig med *polychromasien*, idet det især er hos unge dyr — indtil godt halvaars-alderen — at en saadan iagttages i stærkere grader.

Polychromasi er et individuelt, ejendommeligt, tinktorielt forhold, specielt hos de kærneholdige og kærneløse unge chromocyter. Disse polychromatiske celler viser, ved kombinationsfarvninger med sure og basiske farvestoffer, et cytoplasma, der baade er farvet af de basiske og af de sure farvekomponenter.

Polychromasien tydes nu som et tegn paa umodenhed af protoplasmaet. Ehrlich (74) opfattede den derimod som et udtryk for en »anæmisk degeneration«, idet det især var ved anæmiske tilstande, at han iagttog disse forandringer. Han tydede derfor fundet som et udtryk for en slags koagulationsnekrose og en indlejring af fremmed basofil substans i det »anæmiske« diskoplasma. Men Askanazy (8), Engel og Gabritschewsky fandt tværtimod polychromasi hos kærneholdige, umodne chromocyter og megalocyter og tydede derfor polychromasien som et ungdommelighedstegn. Embryonalt blod indeholder ogsaa talrige polychromatiske celler, og polychromasien maa derfor være et tegn paa en livlig regeneration. Extravasalt stiller sagen sig anderledes, idet blodlegemer, som er traadt ud i organismens væv, gaar til grunde i dette, samtidig med at cellerne bliver polychromatiske. Bodon (33) og Hirschfeld (162) paaviser ligeledes, at chromocyter bliver polychromatiske, naar blodet opbevares i tilsmeltede kapillærrør i thermostat ved 37° i 2 dage. Polychromasien kan altsaa — saaledes som Naegeli (258) udtrykker sig — baade være tegn paa regeneration og degeneration, men finder man polychromatiske chromocyter i præparater fra frisk blod, maa dette fund, efter det foreligende, tydes som et tegn paa en livlig og forceret regeneration.

Leukocyter kan ved hjælp af *Ehrlich's* granula-farvning inddeles i to store grupper: 1) agranulocyter og 2) granulocyter. *Ehrlich* (72 og 73) angiver følgende granula-arter: α-granula eller eosinofile- eller oxyfile granula, — β-granula, eller pseudoeosinofile eller amfofile granula, — ε-granula, eller neutrofile-granula — og endelig γ-granula, basofile eller mastgranula.

α-, ε- og γ-granulationer findes hos mennesket, abe, hund, kat, rotte og mus, medens α-, β- og γ-granulationer findes hos kvæg, hest, faar, svin, kanin og marsvin (*Meyer, Klieneberger* og *Carl* (195)).

De ugranulerede celler er dels lymfocyter, dels monocyter,

Autor	Leukocyter pr. mm³	Lymfocyter pCt.
1. Bettmann (23)	10600	31
2. Bittner (30)	10730	64,9
3. Brinkerhoff og Tyzzer (44)		45—55
4. Burnet (ct. 30)	8500	48
5. Bunting (49)	7000—9000	53,5
6. Courmont og Lesicur (ct. 163)	9000	
7. v. Domarus (70)	3800—13100	25,1—44,1
8. Dumoulin (71)	7000	10—30
9. Fritsch (ct. 30)	8910	63
10. Goldscheider og Jacob (127)	8000—14000	
11. Goodall (129)	10500	52
12. Gruber (140)	5000—14000	28—44
13. Hayem (150)	6200	
14. Heineke (153)	9000—12000	38,5—41,5
15. Jolly og Acuna (163)		
16. Jørgensen (166)	7600	
17. Kanthack og Hardy (191)		70—80
18. Klieneberger og Carl (195)	8500	45,5
19. Lindberg (221)	5100	57
20. Loewit (222)	10720	31,9
21. Muir (ct. 163)	7570	40,2
22. Mezinescu (246)		36
23. Nicolos og Froument	7213	26
24. Nyfeldt (i 1918)	6500—8300	60—70
25. Okinschitz (279)		25,9
26. Port	8300—9900	60—70
27. Prøscher (293)		60—65
28. Schmidt (334)	7900	
29. Schultz	9900	
30. Taussig (356)	1000—12000	
31. Tallquist og Willebrand (355)	11000	20—25
32. Williamson (377)	5500—12500	
33. Ziegler (389)	8000—13000	50—60

saaledes at vi altsaa hos kaninen kan træffe følgende leukocytformer:

1: lymfocyter.
2: monocyter.
3: α-granulerede, eosinofile leukocyter.
4: β-granulerede, amfofile leukocyter.
5: γ-granulerede, basofile leukocyter.

Eosinofile pCt.	Pseudoeosinofile pCt.	Basofile pCt.	Monocyter pCt.	Arneth' billede
	48		13	
0,4	31,9	2,5	0,7	
0,5—1	40—50	4—8	2—8	
3	47	2		
0,3	35	8,5	8,5	
	45			
0,3—1	47,1—64,1	6,4—10		
0,3	30—50	15—30	15—30	
	43	2,5		
2,5	37—54	2—10	3—13	
0,5—2,5				
	36,6—42,1	0,9—3	18,2—18,8	
0,3	41,7			
	20—30	2—5	2—6	
				75 pCt. mononukl.
				25 pCt. polynukl.
1—2	50,5	2,5	0,5	
1	33,3			
	60,4	1,6—3	3	
0—0,8	47,7		12	
	56	3		
5	51		11,6	
1,4	26—27	4—7		
1—3	30—34	0—2	2—5	60 pCt. mononukl.
				40 pCt. polynukl.
	33—40	4—8		
1,0—3				
0—0,8				
	45—55	2—5	20—25	
0,5—3	30—40	3—5	5—10	

Angaaende tidligere undersøgeres resultater med hensyn til det procentiske forhold mellem disse forskellige celleformer henvises til foranstaaende skema.

De ugranulerede leukocyter dannes langt overvejende af *lymfocyter.* Disse celler er forsøgt inddelt i smaa — micro — middelstore — meso — og store — macro — lymfocyter, en

inddeling, som ikke kan opretholdes, idet der findes rene overgange fra den næsten nøgenkærnede, stærkt basoplasmatiske lille lymfocyt til den store lymfocyt, med svagt basofilt, stort protoplasma.

De *smaa lymfocyter* er typiske runde, distinkt farvede celler, med et smalt, stærkt basofilt protoplasma og en tæt, tachychromatisk kærne, uden synderlig struktur. Fra disse former ses jævne overgange til de *store lymfocyter*, der besidder en lysere og løsere kærne, og et større eller mindre, svagt basofilt protoplasma. I dette ses ofte, saaledes som *Mezincescu* (246) og *Weidenreich* (373) fremhæver, de saakaldte *Mikaëlis-Wolff'ske* azurgranula.

Ved azurgranula forstaas de granula, som ene og alene er i stand til at binde det basiske azur-farvestof, og som desuden, saaledes som paavist af Ehrlich, ogsaa er i stand til at binde thionin. Disse granula reagerer metachromatisk overfor azur, en egenskab, som ogsaa mucin besidder, hvorimod basofilt chromatin og basofilt plastin farves orthochromatisk af azur. De azurfile granula kan foruden i lymfocyter ogsaa træffes i myeloblaster (Naegeli), promyelocyter, leukosarcomceller og splenocyter.

Lymfocyternes størrelse varierer lige fra 6 μ til 35 μ.

Monocyterne, *splenocyterne* (*Türk*), hyaline celler (*Kanthack* og *Hardey* (191) eller lymfo-leukocyter (*Papperheim-Banti*) er store protoplasmarige celler med ovoid eller mer eller minde indbugtet kærne, hvis struktur er løs, leptochromatisk. Protoplasmaet er svagt basofilt, og i dette skal der af og til være fundet granulationer, et fund, som *Pappenheimer* (285), *Tallquist* og *Willebrand* (355) og *Gruber* (140) dog ikke kan bekræfte. Selv azur-granula skal efter disse forfattere være meget sjældne. Differentieringen mellem store lymfocyter og monocyter har voldet mange vanskeligheder, og *Klieneberger* og *Carl* (195) udtaler endog ,at »Bestimmte Kriterien der Differentiering fehlen«. *Tallquist* og *Willebrand* (335) finder rene overgange mellem store lymfocyter og monocyter, en iagttagelse, som bekræftes af *Prøscher* (293), *Gruber* (140), *Lindberg* (221), *Maximow* (233) og *Weidenreich* (373).

De α-granulerede, eosinofile eller oxyfile leukocyter angives at forekomme i et antal fra 0—5 %. Disse celler er først opdagede af *Ehrlich* (72) og hans elev *(Schwartze* (236)) og senere indgaaende undersøgt af *Hirschfeld* (162) og *Weidenreich* (373), som fastslog, at kærneforholdet var det samme som hos mennesket. Som et karakteristisk fund gælder efter disse forfattere, tilligemed *Jolly* (164) og *Pappenheim* (285), en typisk tvelappet kærne og sjældnere en trelappet, med tydeligt chromatinnet, og med mindre indhold af basichromatin end de neutrofile leukocyters kærne.

Granulafarvningen hos disse celler er ret vanskelig, idet granula let overfarves, særlig ved anvendelse af *May-Grünwald's* vædske. Hele protoplasmaet farves saa til een homogen, med mørkerøde bølgede chatteringer isprængt, rød masse, som skuffende ligner amfofile leukocyter. Det er derfor ogsaa forstaaeligt, at forfattere som *Furno* (121), *Bennacchio* (19), *Prøscher* (293) og *Grosso* (138) angiver, at det er yderst vanskeligt at adskille α- og β-granulationer fra hinanden, ja *Arnold* (7) og *Hesse* (160) erklærer kort og godt, at dette er umuligt, grundet paa overgangsstadier mellem disse to slags granulationer.

Denne vanskelighed kan af og til ophæves ved en grundig og omhyggelig differentiering med destilleret vand, idet de amfofile granulationer saa kan forvandles til smaa, distinkte, lysende røde punkter, som er jævnt fordelt over hele cellens cytoplasma, medens de eosinofile granulationer antager en langt mørkere farve, som af og til kan gaa over i det dybeste blaarøde, de saakaldte »cyanotiske« granula. Det er dog ikke altid, at denne procedure lykkes, og man kan selv i præparater farvet ad modum *Pappenheim* (285) komme til at staa overfor uovervindelige differentialdiagnostiske vanskeligheder.

Man har angivet, at størrelsen hos de eosinofile leukocyter skulde være betydelig større end hos de amfofile, nemlig fra 30—35 μ, men naar man er henvist til at bedømme størrelsesforskel i tørpræparat, er man herved udsat for saa mange lunefulde faktorer, at en sikker bedømmelse er udelukket.

De eosinofile granulas form angives meget forskellig, *Hirschfeld* (162) skildrer dem som spidse, *Kanthack* og *Hardy* (191)

som kugleformede, medens *Neigolewski* (263) mener, at de runde er talrigst repræsenterede, men at der ogsaa skal forekomme en del ovoide former, *Hesse* (160) tilskriver dem alle mulige former, medens *Maximow* (233) og *Weidenreich* (373) sammenligner dem med korte stave.

Af *Arnold* (7) og *Hesse* (160), *Pappenheim* (285), *Kardos* og *Bennacchio* (19) er beskrevet basofile forstadier i medulla ossium til de eosinofile granula; celler indeholdende saadanne granula skal under visse forhold kunne gaa over i blodet.

De *amfofile leukocyter* er efter *Weidenreich* (373) »farveløse blodlegemer med stærkt lappet kærne, og deres granula er bestemt ved deres større finhed i modsætning til de basofile og oxyfile granula«. De svarer morfologisk og funktionelt fuldkommen til menneskets neutrofile leukocyter (*Ehrlich* (72, 73), *Pappenheim* (285) og *Arneth* (4)) og reagerer lige som disse overfor pyogene irritamenter. Derimod afviger de med hensyn til tinktorielle egenskaber fra de analoge celler hos mennesket. — De fleste forfattere stemmer for en amfofili hos granula, idet man ved en singulær farvning med rene basiske farvestoffer, eller henholdsvis sure farver, faar fremstillet granula som basofile, henholdsvis som acidofile (*Ehrlich* 72, 73), *Kurloff*, *Hirschfeld* (162), *Pappenheim* (285), *Schiffone*, *Hesse* (160), *Tallquist* og *Willebrand* (385), *Prøscher* (293), *Bunting* (49) og *Burnet* og *Goodall* (129). En anden gruppe forfattere, som specielt har arbejdet med neutrale farvestoffer (*Iltberg* (177), *Niegolewski* (263) og *Mezinescu* (246), anser disse granula for at være et analogon til menneskets neutrofile -granulationer, altsaa ægte neutrofile granula. *Rider* (301) indtager en mellemstilling, idet han mener at kunne fastslaa, at der virkelig forekommer neutrofile granula hos kaninen, men kun i et meget begrænset antal. *Arnold* (7) indtager igen et andet standpunkt. Han mener at have paavist baade basofile og acidofile imellem hinanden i een og samme celle, idet han ved hjælp af methylenblaat farver de basiske elementer af granulamassen og med *Pappenheim's* methylgrønt-pyronin de acidofile granula. Benytter man alene sure farvestoffer, farves ogsaa de amfofile granula og dette forklarer, at forfattere som *Løwit* (222), *Furno*, *Bettmann* (23), *Kanthack*

og *Hardy* (191), *Brinkerhoff* og *Tyzzer* (44) paastaar, at kaninens specialgranula er acidofile eller eosinofile.

Til farvning af neutrofile granula anvendes neutrale farvestoffer eller neutrale salte af basiske og sure farvestoffer. Opløsninger af et saadant salt vil foruden udissocieret farvesalt ogsaa indeholde sure og basiske joner. En saadan farveopløsnings virkning overfor proteinstoffer kan tænkes at have følgende effekt: de basiske komponenter bindes til de sure, basofile receptorer, medens de sure komponenter bindes af de basiske, acidofile receptorer, og endelig tænkes det udissocierede farvesalt at bindes — enten kemisk eller fysisk — til de neutrofile receptorer, hvorfor man jo netop ved anvendelse af et saadant farvesalt som f. eks. eosinsurt-methylenblaat kan paavise baade neutro-, acido- og basofile.

Der er som tidligere omtalt kun mennesket og enkelte dyr, som har neutrofile granula, medens andre dyr, og deriblandt kaninen, har granula, som baade besidder en basisk og sur receptor, foruden ogsaa at være i stand til at farves af et neutralt farvestof. Forskellen mellem de ægte neutrofile granula og de amfofile er, at disse sidste ogsaa er farvelige med eosin alene, hvad de neutrofile aldrig er. (Der findes dog een eneste undtagelse, nemlig den, at neutrofile granula i leukocyter i gonnorrhoisk pus kan farves med eosin alene.) Til adskillelse mellem amfofile og eosinofile granula tjener, at disse sidste kan farves med eosin-glycerin, medens de amofiles affinitet til eosin ikke er stærk nok til at berøve glycerinet dets eosin.

De *basofilt granulerede leukocyter* danner tredie og sidste gruppe af granulocyter. Disse celler kaldes ofte — følgende *Ehrlich's* og *Westphal's* nomenklatur — for mastceller. Kærnen er typisk »laset«, ligesom itubrudt, og kun svagt farvet, og oftest for størstedelen dækket af de tæt anordnede, grove granula Disse er meget store, større end de eosinofile, og farves metachromatisk med metachromatiske farvestoffer.

Ved metachromasi forstaas det farveomslag, som forekommer i selve farvestoffets nuance, naar dette bindes til substratet, saaledes at det faar en anden farvetone end de andre ikke metachromaserende substrater, som ogsaa er i stand til at farves af stoffet. Den almindelige metachromasi beror paa en særlig beskaffenhed hos basofile elementer, og kan kun fremstilles ved at farve med de saakaldte »metachromatiske« farvestoffer, thi farver man med et almindeligt basisk farvestof, farves disse elementer kun rent basofilt. De basofile granu-

las metachromasi forholder sig fuldstændig som mucinets og pseudomucinets, men derimod ikke som amyoidets, idet dette ikke farves metachromatisk af thionin og kresylblaat (P a p p e n h e i m (284).

Thrombocyterne skal ligesom menneskets bestaa af en granuleret centralzone og en klar yderzone (*Klieneberger* og *Carl* (195)).

Thrombocyttallet angives af *Petri* (290) at være:

♂: 714557
♀: 715175

TEKNIK

HÆMATOLOGISK TEKNIK

Til forsøgene er anvendt kaniner af forskellig race, altid ca. 1 aar gamle eller derover, baade hanner og hunner, blot er aldrig anvendt drægtige dyr. Kaniner er anvendt, fordi disse dyr har en tilstrækkelig størrelse og blodmængde til at kunne taale de smaa daglige blodtab — fra 0,5 til 1 cm^3 — uden at disse alene udøver nogen anæmiserende virkning. Endvidere kunde disse dyr taale ret store injektionsdoser, uden at man derfor fik paaviselige forskydninger i blodlegemetallet. Intravenøs injection er desuden let at udføre hos kaniner; dog generedes man tit af oblitererende phlebiter i de vener, hvori der injiceredes endotoxin.

Dyr, som var syge, eller som blot led af en rhinitis, eller som under forsøget paadrog sig en saadan, udgik straks af forsøgsrækken.

Dyrene har altid haft mere end tilstrækkeligt foder. Dette har bestaaet af hø, roer, kaal, græs og brødaffald, derimod aldrig af gulerødder, da disses farvestof kan gaa over i serum, hvorved serum-farvebestemmelser kompromitteres.

Teknikken ved blodtagninger og injektionen har artet sig som følger: Dyret er holdt af en medhjælper, eller hvis det har været meget uroligt, sat i nakke-snude spænde. Øret er raseret for haar og renset med æther, hver gang injektionen eller blodtagningen skulde foregaa. Med en venesleben skarp kanyle har man punkteret venen, og blodet er saa ved hjælp af ringe forudgaaende stase, som efter indstikket straks er afbrudt, bragt til at vælde frem. Dersom dyret viste tilbøjelighed til at bløde mere end tilstrækkeligt, er punkturstedet tilklemt for at undgaa overflødigt blodtab.

Først er der taget blod til thrombocyttælling — 25 mm^3 —, dernæst til chromocyttælling — 10 mm^3 —, saa til leukocyttæl-

ling — 25 mm^3 —, til hæmoglobinbestemmelse — 20 mm^3 — og endelig blod til tørpræparater og postvitalfarvning og til mikrometri.

Injektionen af toxin og protein-opløsninger er altid udført uden narcose. Dyr, som ikke er døde spontant, er dræbt ved æther eller nakkeslag. — Spontan død har i de varme sommermaaneder tit voldet ubehagelige følger, idet den tidligt indtraadte og hurtigt fremadskridende forraadnelse har umuliggjort organpræparation til senere mikroskopi, saavel som vanskeliggjort en nøjagtig sectionsbedømmelse.

Section er foretaget paa følgende maade: dyret er spændt op paa rygsiden med udspredte ekstremiteter, pelsen er opklippet i et snit i midtlinien fra ca. 2 cm over genitalia til jugulum, er flaaet tilside, og hinderne er undersøgt for petecchier. Man har dernæst aabnet peritonealhulen i midtlinien og undersøgt specielt for vædskeansamlinger i denne og blødninger under peritoneum. Ventriklen udtages, opklippes, og indholdets reaktion overfor kongo undersøges. Hepar løsdissekeres og udtages, lien ligesaa. Renes udtages og gennemskæres med sectionssnit, og kapslens løselighed undersøges. Af disse tre organer udskæres stykker til mikroskopi. Tarmene inspiceres fra serosasiden og opklippes derefter. Diafragma er nu nogenlunde intakt; man aabner thorax ved at overklippe costæ, sternum fattes ved processus xipoideus og løftes i vejret, saa at pericard kan løsdissekeres; dernæst afklippes hele sternum. Man inciderer nu pericard, undersøger for vædskeansamling og petecchier. Lungernes forflade inspiceres, dernæst overklippes trachea, oesophagus og kar saa højt oppe i jugulum som muligt, og disse løsdissekeres nu fra columna, saaledes at cor og pulmones udtages in toto. Pleura parietale undersøges for petecchier. Pulmones efterses for subpleurale blødninger og pneumoniske foci. Cor opklippes og undersøges for fedtdegeneration og sub-endocardielle blødninger.

Medulla ossium udtages af femur og tibia. Dels fremstilles der udstrygningspræparater, dels tages stykker til snitfarvning.

Medulla spinalis udtages fra dorsalsiden, idet arcus overklippes med en kraftig saks.

Organerne fixeres og opbevares i *Kaiserlings*-vædske eller

behandles efter *Schorr's* methode. Organstykker til snitpræparater udskæres i tynde — 2—3 mm tykke — skiver og fixeres i *Helly's* vædske, tilsat 10 % neutral formalinopløsning, ved stuetemperatur i 24 timer. Præparaterne udvaskes i rindende vand i 24 timer og behandles derefter med alkohol i stigende koncentration indtil 99,9 %, saa fjærnes denne med xylol, hvorefter man indlejrer i parafin. Snittykkelsen har været 5 μ Snittene er opklæbede og farvede ad modum *Ellermann* (84), idet de, efter at være xylol-behandlede, er befriet for denne ved hjælp af absolut alkohol og saa afskyllet med vand og endelig aftrykket med flerlaget filtrerpapir, for derefter at:

1: forfarves med formol-eosin (neutral sol. formaldehyd. 0,25 cm^3 og 1 % vandig eosinopløsning 5 cm^3) i 15 minutter.
2: udvaskes med 45° varmt destilleret vand i 3—5 minutter og saa aftrykkes med filtrerpapir, dernæst
3: farves med en blanding af lige dele *May-Grünwald*-vædske og destilleret vand i en halv time, og saa
4: udvaskes præparaterne med destilleret vand i 5—10 minutter og aftrykkes saa i flerlaget filtrerpapir, for saa at
5: differentieres i absolut alkohol (afvandet med vandfrit kobbersulfat) i faa minutter, indtil snittene ser rødlige ud. Dette er det vanskeligste punkt i hele proceduren, og man maa i virkeligheden selv forsøge at finde den mest passende tone.
6: Saa overføres i xylol, derpaa neutral xylol-canadabalsam og dækglas.

Farveeffekten kan falde en del forskellig ud. Man er udsat for forskellig farveevne hos *May-Grünwald*-vædsken, og man gør klogt i selv at fremstille denne ca. 14 dage før brugen, ved at opløse farvetabletten, som faas hos *Grübler*, i absolut acetonefri methylalkohol, idet vædsken besidder sin bedste farveevne, naar tilberedningen ligger 14—30 dage tilbage i tiden. Desuden er differentieringen i absolut alkohol farvemethodens svage punkt, idet man let kommer til at affarve for kraftigt; man maa derfor altid have en række af snit, da differentieringen blandt andet afhænger af, hvor kærneholdigt præparatet er, og saaledes yderligere kompliceres herved.

Desuden har jeg anvendt en kombineret *May-Grünwald-*

lithion-toluidinblaat-farvning, idet de opklæbede snit er behandlede med xylol, dernæst med absolut alkohol og saa aftrykket i flerlaget filtrerpapir, hvorefter man

1: farver med 1 del *May-Grünwald's vædske* og 2 dele *Epstein's* lithion-toluidinblaat i 15 minutter, saa
2: afskyller med destilleret vand og dernæst
3: differentierer enten med absolut alkohol eller
4: *Unna's* æther-glycerin, indtil præparatet har en passende lysblaalig tone, saa
5: differentierer i mættet vandig picrinsyre-opløsning i 5 sekunder, hvorefter
6: man afskyller kraftigt med destilleret vand, aftrykker med flerlaget filtrerpapir, lufttørrer præparatet grundigt, behandler med xylol og endelig indlejrer i xylol-canadabalsam (neutral).

HÆMOGLOBINBESTEMMELSERNE

er udført med et gammelt *Autenrieth-Koeningsberger's* hæmometer. Jeg benytter et gammelt apparat, da dette nemlig er i besiddelse af en komparatorkile, hvis farve fuldstændig svarer til hæmoglobinopløsningens, medens nye *Autenrieth-Koeningsberger's* hæmometre ikke har en tilsvarende komparatorfarve. Valget af et *Autenrieth-Koeningsberger's* hæmometer skyldes for det første, at man er fri for mere end een eneste fortynding, idet man en gang for alle fortynder blodmængden med et bestemt kvantum n/10 *hcl*, og for det andet, at man er i stand til at aflæse saa mange gange, man ønsker og saaledes forringe aflæsningsfejlen.

Blodet er taget med en kviksølv-justeret 20 mm^3 pipette og er pustet ud i et dværgreagensglas. Dette er armeret med glaskugle og gummiprop og indeholder 1990 mm^3 n/10 *hcl*. Blodet pustes forsigtigt ud nede over glaskuglen, og pipetten gennemskylles derefter 4 gange med den ovenstaaende saltsyre, nu rystes glasset, tilproppes og henstilles ved stuetemperatur, indtil aflæsningen skal foregaa. Denne skal almindeligvis paabegyndes efter 10 minutters forløb, men det har været mig umuligt ved større serieforsøg at overholde denne tid nøjagtigt;

jeg har derfor altid ladet glasset henstaa en halv time, førend jeg paabegyndte aflæsningen. Blandingen er hældt op i truget, og der er foretaget 10 aflæsninger ved spredt dagslys. Aflæsningerne er udførte saaledes, at 5 er foretaget ud fra mørkere komparationskile-indstilling, 5 ud fra en lysere indstilling. Middeltallet af disse 10 aflæsninger er udregnet, og hæmoglobinværdien er aflæst paa en kurve, som i forvejen er empirisk beregnet ud fra grundværdien: 100 % hæmoglobin svarende til 18,5 0_2 (menneskeblod).

Forsøg paa en nøjagtig indstilling af hæmometret overfor kaninblod maatte jeg opgive, da der var alt for store spring imellem de forskellige kaniners hæmoglobinværdier; jeg fandt nemlig stor forskel paa hæmoglobin-mætningsgraden af chromocyterne fra kanin til kanin.

For at beregne middelfejlen ved disse hæmoglobinbestemmelser udførte jeg en række bestemmelser paa hirudinstabiliseret veneblod fra en kanin og fik følgende resultater:

Middeltal af 10 aflæsninger:	67,3	—	Middelfejl:	1,16.
» » » »	72,6	—	»	1,13.
» » » »	84,3	—	»	1,17.

Jeg maa saaledes regne med en middelfejl paa *1,15*. Da jeg først har aflæst mine resultater efter ½ times forløb, er spørgsmaalet, om jeg tør regne med en saadan aflæsningsværdi.

Staubeli (374) er den første, som har gjort opmærksom paa det fænomen, som han kaldte »Nachdunkeln«. Herved forstaaes den forøgelse i farveintensiteten, som en frisk tilberedt saltsur hæmatinopløsning faar ved henstand. Saaledes vil man faa større hæmoglobinværdier, naar man aflæser efter ½ times forløb, end hvis aflæsningen sker efter 10 minutters forløb.

Meulengracht (338) har nærmere undersøgt og belyst dette spørgsmaal. Han konstaterede, at efterfordunklingen dannede en hyperboloid kurve, og at denne efter 30 minutters forløb laa næsten parallel med abscisseaxen, hvorpaa tiden var afsat. Derfor kan jeg i mine forsøg praktisk talt regne med, at efterfordunklingen er fuldstændig tilendebragt, saaledes at hæmoglobinværdien nu er konstant.

Desuden paaviste *Meulengracht* at baade *HCl*-koncentratio-

nen, hæmoglobin-koncentrationen og temperaturen udøvede en betydelig indvirkning paa efterfordunklingskurvens leje og form. Da mine aflæsninger alle er foretaget ved almindelig stuetemperatur, og da tiden og *HCL*-koncentrationen har været konstant, er den eneste reelle variable faktor hæmoglobinmængden. Men ogsaa her har *Meulengracht* paavist, at varierer man hæmoglobinmængden, men lader de andre faktorer være konstante, er efterfordunklingsgraden alene afhængig af hæmoglobinmængden, hvad jo ogsaa var at vente, da man ellers var udelukket fra at benytte methoden til kvantitative bestemmelser. Han paaviste, at hvis han fortyndede blodet med lige dele vand, saa var efterfordunklingsværdien ogsaa kun halv saa stor som for det ufortyndede blods vedkommende, det vil sige, at efterfordunklingen relativt forblev den samme.

Derfor kan mine resultater ogsaa udmærket benyttes uden nogen korrektion.

INDEX COLORIMETRICUS

Denne er beregnet ved at dividere hæmoglobinværdien med chromocytværdien. Hæmoglobinværdien er den direkte beregnede hæmoglobinprocent, medens chromocytværdien er en 50000'e-del af chromocyttallet.

Da kaninens hæmoglobinværdi er relativ lav i forhold til chromocytværdien, bliver index colorimetricus altid mindre end 1 hos normale dyr.

For at lette oversigten har jeg derfor, foruden den reelle index, indført en omregnet index i parentes efter den reelle, idet jeg har sat den først fundne index-værdi lig med 1, og derefter beregnet de efterfølgende indices i forhold til denne.

TÆLLING AF CHROMOCYTER

Hertil er benyttet det *Ellermannske* princip (83) med adskilte pipetter til blod og fortyndingsvædske samt blandingsglas armeret med glaskugle og hartgummiprop, som slutter aldeles tæt langs glassets side.

Som fortyndingsvædske er anvendt *Hayem-Jørgensen's* (165) vædske:

chloret hydrag. corresiv	0,05	gr.
sulfat natric.	2,50	-
chloret natric.	0,50	-
s. in		
aqua destill.	100,00	-

Ved at bruge denne mindre sublimatholdige vædske opnaas, at chromocyterne sænker sig langsommere end i *Hayem's* vædske og muliggør saaledes en mere ensartet fordeling i tællekamret.

Pipetterne er undersøgt for kalibrering ved hjælp af afvejning af den i pipetten afmaalte kviksølvmængde og kun pipetter med kapillær opsugnings- og afmaalingsstykke er benyttede, for at formindske afmaalingsfejlen saa meget som muligt.

Ved chromocyttal over ca. 2 millioner er altid brugt fortyndingsgraden 1:200, medens man ved tal under ca. 2 millioner har brugt fortyndingen 1:100.

Som tællekammer er anvendt *Bürker-Türk's* dobbelte tællekammer med fjederklemme (52). Fjederklemmerne skal altid være saa stærkt tilklemte, at man tydeligt ser *Newton'ske* ringe. Selve fyldningen af dette kammer sker ved hjælp af kapillærkraften. Man ryster blandingsglasset 1 minut i vandret plan omkring en axe, der er parallel med glassets længdeaxe for paa denne maade at undgaa skumdannelse. Derefter anbringes — ved hjælp af en *Pasteur*-pipette — saa meget af blandingsvædsken paa tællepladens fremspringende ende, at vædsken suges ind i kamret og fylder dette. Fremkommer der herved luftblærer, eller fyldes kamret ikke helt, eller kommer der for meget vædske ind i dette, maa man forfærdige en ny præparation. Kamret henstilles nu i 2—3 minutter paa en horisontal flade. Derefter undersøges ved hjælp af svage forstørrelser, om fordelingen af chromocyterne i kamret er jævn. Er dette tilfældet, foretages tællingen ved hjælp af objektiv D og okular 4, idet man tæller 10 store kvadrater i hver kammerafdeling. Det samlede antal chromocyter i begge kammerafdelinger divideres med 4 (ved fortyndingen 1:200), og det resulterende tal multipliceres med 10000.

Under tællingen af hvert stort kvadrat lægger man mærke

til, om der er meget store differencer mellem de forskellige store kvadraters facit; er dette tilfældet, maa man gaa ud fra, at fordelingen er for inhomogen, trods kontrolleringen med svage objektiv, og præparatet maa kasseres.

For at bestemme middelfejlen paa min chromocyttællingsmethodik har jeg anvendt tællinger paa standard-blod. Dette er fremstillet ved at udtomme 9 cm³ blod fra en vene gennem en tyk kanyle ned i en lille kolbe, der er armeret med glaskugler og hartgummiprop og indeholder 1 cm³ 3 % natriumcitratopløsning. Jeg blander nu omhyggeligt, og af dette blod afpipetterer jeg saa til almindelig fortynding i blandingsglas. Derefter tæller jeg efter ovenfor angivne methode.

Spørgsmaalet om, hvornaar man skal udføre en saadan middelfejlsberegning, kan være underkastet en del diskussion, idet man selvfølgelig tæller med langt mindre fejl ved slutningen af ens arbejde end ved begyndelsen. Der er ingen tvivl om, at denne middelfejlsberegning er blevet sat i højsædet og har indtaget en alt for dominerende plads, idet man maa vide, at man af middelfejlsberegninger kun faar en anelse om, hvor store svingninger der ligger indenfor fejlområdet, men heller ikke mere end en anelse. Man maa nemlig regne med store forskydninger i den personlige ligning afhængige af, hvor meget eller hvor lidet man er oplagt til arbejdet.

Nedenstaaende resultat af 10 tællinger er fremkommet, da arbejdet omtrent var halvfærdigt, og er udført paa standardblod, indeholdende 5190000 chromocyter pr. mm³.

Præparat	Antal chromocyter i 20 store kvadrater	Afvigelser fra middeltallet (d.)	Kvadratet paa afvigelsen (d^2.)
1.	2088	12	144
2.	2099	23	529
3.	2046	30	900
4.	2112	36	1296
5.	2057	19	361
6.	2101	25	625
7.	2086	10	100
8.	2042	34	1156
9.	2031	45	2025
10.	2099	23	529
	Sum 20761		Sum 7665

Middeltal: 2076.

Middelfejl: $\pm \sqrt{\frac{7665}{9}} = \pm \sqrt{851,7} = \pm 29,2.$

» : *1,4 % af middeltallet.*

Ved 10 tællinger paa standard-blod, indeholdende 2530000 chromocyter pr. mm³, fik jeg følgende resultat:

Præparat	Antal chromocyter i 20 store kvadrater	Afvigelser fra middeltallet (d.)	Kvadratet paa afvigelsen (d².)
1.	1001	11	121
2.	1003	9	81
3.	990	22	484
4.	1021	9	81
5.	1012	0	0
6.	983	29	841
7.	1063	51	2601
8.	1048	36	1296
9.	993	19	361
10.	1009	3	9
	Sum 10123		Sum 5875

Middeltal: 1012.

Middelfejl: $\pm \sqrt{\frac{5875}{9}} = \pm \sqrt{652,8} = \pm 25,5.$

» : *2,5 % af middeltallet.*

Angaaende nærmere matematisk begrundelse for disse funktioner henvises til følgende litteratur (193, 242, p. 151).

TÆLLING AF LEUKOCYTER

Hertil er ligeledes anvendt *Ellermann's* princip med adskilte pipetter og blandingsglas. Som fortyndingsvædske er anvendt følgende:

Acid. acet. glaciale..... gr 0,50
Methylviolet ..... - 0,02
s. in Aqua destillata..... - 100.

Man anvender fortyndingsgraden 1:20, idet man benytter 475 mm³ fortyndingsvædske og 25 mm³ blod. Teknikken ved

blandingen er den samme, som er anført under chromocyttællingen, og som tællekammer er anvendt *Glaubermann-Bürker's* tællekammer med fjederklemme. Paafyldningen sker som ved *Bürker-Türk's* kammer ved hjælp af kapillærkraften. Grundet paa kamrets store flade — 16 mm^2 — og grundet paa dets større højde — 0,2 mm — kan man tælle relativt flere leukocyter, end ved brug af *Breuer's* eller *Bürker-Türk's* tællekammer. Og fremfor det simple *Fuchs-Rosenthal's* kammer besidder *Glaubermann-Bürker's* tællekammer fjederklemmer, saaledes at man opnaar en nøjagtigere paafyldning.

Efter paafyldningen lader man kamret staa paa en horisontal plade i 5 minutter, derefter undersøges med svag forstørrelse, om fordelingen af leukocyterne i kamret er homogen, og man tæller ved hjælp af ocular D og objektiv 4 antallet af leukocyter i 10 store kvadrater. Det samlede antal af leukocyter i disse multipliceres med 10, og man har saa antallet af leukocyter i 1 mm^3.

Middelfejlberegningerne er ogsaa for leukocyternes vedkommende udført paa standardblod, som beskrevet under chromocyttællingen. Resultaterne af 10 tællinger paa blod indeholdende 10060 leukocyter pr. mm^3 var følgende:

Præparat	Antal leukocyter i 10 store kvadrater	Afvigelser fra middeltallet (d.)	Kvadratet paa afvigelsen (d^2.)
1.	1036	30	900
2.	986	20	400
3.	948	58	3364
4.	1024	18	324
5.	1062	56	3136
6.	985	21	441
7.	1053	47	2209
8.	954	52	2704
9.	1079	73	5329
10.	933	73	5329
	Sum 10060		Sum 24136

Middeltal: 1006.

Middelfejl: $\pm \sqrt{\frac{24136}{9}} \quad \pm \sqrt{2681,7} \quad \pm 51,8.$

» : *5,1 % af middeltallet.*

Som illustration til tidligere under chromocyttællingen anførte kritik mod den overdrevne tro paa middelfejlsberegningens anvendelighed kan anføres nedenstaaende resultat:

Præparat	Antal leukocyter i 10 store kvadrater	Afvigelser fra middeltallet (d.)	Kvadratet paa afvigelsen (d^2.)
1.	1112	42	1764
2.	1206	52	2704
3.	1148	6	36
4.	1218	64	4096
5.	1116	38	1444
6.	1173	19	361
7.	1201	47	2209
8.	1107	47	2209
9.	1163	9	81
10.	1099	55	3025
	Sum 11543		Sum 17929

Middeltal: 1154.

Middelfejl: $\pm \sqrt{\frac{17929}{9}} = \pm \sqrt{1992{,}1} = \pm 44{,}6.$

» : *3,9 % af middeltallet.*

Disse sidste tællinger er udført paa standard-blod, der reelt indeholdt lige saa mange leukocyter pr. mm^3, som det først anvendte standard-blod, men tællingerne er blot udført ved forsøgenes slutning, da man selvfølgelig var i besiddelse af større teknisk færdighed, end man var paa et tidligere stadium.

TÆLLING AF THROMBOCYTER

Følgende methoder stod til min raadighed:
Oluf Thomsen's makromethode.
Oluf Thomsen's mikromethode.
Wright's methode.
Fonio's methode.
Jedlicka og *Altschuller's* methode.
Kristenson's methode.
Oluf Thomsen's (363) makromethode var a priori uanvende-

lig, idet man hertil skal anvende saa meget blod, at dyret vilde blive anæmisk alene af blodtabet til daglige thrombocyttællinger.

Wright's (383) methode med sin 100 ganges fortynding af blodet var ikke anvendelig ved de udtalte thrombopeniske tilstande, som fremkom under den fremadskridende anæmisering.

Fonio's methodik (117) var altfor besværlig og lidet nøjagtig, horimod *Oluf Thomsen's* mikromethode nok kunde anvendes hos sunde dyr, selv om man maatte arbejde med en fejlprocent paa 12 –18, men saa snart man havde at gøre med stærkt anæmiske dyr, traadte det »anæmiske fænomen« hindrende i vejen, saaledes som ogsaa *Petri* (290) har anført.

Den af *Jedlicka* og *Altschuller* (181) angivne teknik til tælling af thrombocyter i postvitalfarvet præparat gav i mine hænder ikke nær saa gode resultater, som for forfatterne, der kun fandt en fejl paa 6—12 %, idet man angiveligt skal vente et kvarter, førend tællingen bør foregaa, men inden denne er tilendebragt, kan baade chromocyter og thrombocyter være spontanagglutinerede og saaledes umuliggøre al videre tælling.

Da *Petri's* (290) methodik ikke var mig tilgængelig paa saa tidligt et tidspunkt af mine forsøg, var jeg derfor henvist til at benytte den af

Kristenson (202) angivne methodik. Denne bestaar i følgende: Med den til leukocyttælling anvendte *Ellermann'ske* pipette afmaales 25 mm^3 blod, som fortyndes i et dværgreagensglas, som er armeret med glaskugle og hartgummiprop og indeholder 225 mm^3 fortyndingsvædske. Denne bestaar af:

Urinstof	gr. 10.
Natriumcitrat	gr. 2,5.
Sublimat	gr. 0,505.
Brillantkresylblaat	gr. 0,5.
Aqua destillata	gr. 500.

Denne vædske forhindrer koagulationen og holder sig steril i ca. en maaneds tid. Man gør bedst i at centrifugere vædsken kraftigt før brugen for derved at undgaa forstyrrende farveudfældninger. Hæmolysen udføres af urinstoffet.

Som tællekammer har jeg benyttet et gammelt *Thoma-Zeis-*

kammer og fyldt det med anvendelse af det af *Meulengracht* og *Gram* (p. 43) angivne trick til paafyldning, idet dækglasset med 2 fingre skydes hen over tællefladen, indtil der kun resterer et lille segment af denne frit tilbage, stor nok til, at paafyldningspipettens spids kan faa plads herpaa. Ved forsigtigt at lade vædsken strømme ud af denne, faar man tællekamret fyldt ved hjælp af kapillærkraften. Dækglasset skydes nu det sidste resterende stykke, saaledes at kamret er fuldkommen lukket, og man ser nu efter, om der er fremkommet *Newton'ske* ringe, hvis ikke, fremkaldes disse ved et let tryk paa dækglasset. Kamret stilles nu horisontalt hen til bundfældning i ½ time, saa tælles 15 store kvadrater, dog hvert lille kvadrat for sig.

Beregningen sker efter følgende formel:

$$\frac{x \cdot 4000 \cdot 10}{15 \cdot 16}$$

idet x er antallet af talte thrombocyter i alle 15 kvadrater og rumfanget over hvert lille kvadrat er 1/4000 mm^3, fortyndingsgraden 10, man har talt 15 store kvadrater, hver paa 16 smaa. Antallet af thrombocyter pr. mm^3 blod er altid angivet i tusinder eller derover.

I almindeligt blod faas ingen forstyrrende elementer, men i anæmisk blod, hvor der forekommer endel vitalfarvelige elementer blandt chromocyterne, kan disse volde endel besvær ved tællingen. Jeg har dog altid regnet tvivlsomme elementer med til thrombocyterne og saaledes snarere faaet for store tal end for smaa.

Spørgsmaalet var nu, hvor stor en fejlprocent man maatte vente af denne methode, og efter en titællingsrække fandt jeg en middelfejl paa 13,7 % af middeltallet (653000 thrombocyter) og jeg har derfor regnet med en middelfejl paa 25 %.

Methoden giver derfor ingen sikre resultater, men sikre nok til at danne sig et skøn, men kun et saadant, over forandringer i pladetallet, naar man anvender serieundersøgelser paa samme dyr, hvorfor mine thrombocyttal-angivelser ogsaa kun maa betragtes som forsøg, og kun som forsøg paa at danne sig et skøn over pladeantallet.

MIKROMETRI AF CHROMOCYTERNES DIAMETER

Hertil er benyttet den af *Gram* (131) modificerede *Buntzenske* (50) teknik, hvorved blodlegemerne maales i deres eget serum, hvorfor man undgaar de forstyrrende faktorer, som overførelse i artsfremmet medium ved fortyndingsmethoderne medfører.

Blodet suges op i en *Pasteur*-pipette, og enden af røret tilsmeltes uden at blodsøjlen derved maa opvarmes, hvilket let undgaas, naar man anvender et tilstrækkeligt langt kapillærstykke, mindst 10 cm. Pipetten henstaar nu nogle timer, og i denne tid er blodet allerførst koaguleret, og koaglet har trukket sig sammen, og serum er udskilt i tilstrækkelig mængde til, at man kan faa tilstrækkeligt til mikrometrien.

Denne udføres ved, at røret brækkes af paa overgangsstedet mellem serum og koagel og seret pustes ud paa et vel renset objektglas i saa stor mængde, at der er tilstrækkeligt til at udfylde rummet mellem objektglasset og et paalagt dækglas. Dette maa selvfølgelig ikke trykkes ned paa objektglasset, men selve glassets tyngde er selv uden betydning (*Meulengracht* (235)).

Selve maalingerne udføres ved hjælp af olieimmersion og okularmikrometer. Man maa ikke maale de langs randene liggende chromocyter, da der let kan gøre sig indtørringsbeskadigelser gældende her. Man benytter bevægeligt bord og maaler alle de chromocyter, der kommer indenfor mikrometermaalestokkens rækkevidde, uden at udvælge paa nogen maade, blot maa man tage sig i agt for de formforandringer, som trods alt kan forekomme ved denne præparation, idet man ikke maa maale skrumpede, morgenstjærne-former, ej heller de smaa kugleformede, mørke elementer, som ikke er ægte mikrocyter, men kunstprodukter.

Mit okularmikrometer var saaledes justeret, at mellemrummet mellem hver delestreg svarede til 1,5 μ, idet jeg havde indstillet min tubuslængde saaledes, at 100 delestreger i okularmikrometeret svarede til 15 i objektmikrometeret. Jeg var med lethed i stand til at maale i halve delestreger, men jeg indlod mig ikke paa at skønne til fjerdedele af delestreger. Paa denne maade var jeg i stand til at bestemme følgende værdier:

2,25 μ.
3,00 -
3,75 -
4,50 -
5,25 -
6,00 -
6,75 -
7,50 -
8,25 -
9,00 -
9,75 -
10,50 -
11,25 -
12,00 -
12,75 -
13,50 -
14,25 -
15,00 -
15,75 -
16,50 -

Der er ialt maalt 100 celler, middeldiameteren er udregnet og største og mindste værdi er opnoterede. Selve mikrometreringen er meget trættende, men jeg turde ikke nøjes med at maale 50 celler, idet *Heiberg* (152) har paavist, at man ved maaling af 100 blodlegemer hos sunde mennesker kunde regne med en middelfejl paa 0,05 μ, medens han hos patienter med udtalt anisocytose fandt en middelfejl paa 0,10 μ, og da jeg ved de extreme anæmier hos kaninerne fandt en stærk anisocytose med ringe mindste og stor største diameter, turde jeg ikke nøjes med et mindre antal celler til maaling end 100.

VITALFARVNING AF NATIVT BLOD

Hertil er udelukkende benyttet den af *Sabin* (375) angivne og af *Sabin, Cunningham* og *Doan* (61) nærmere udvidede teknik. Der benyttes hertil *Pappenheim's* teknik, idet hun lader en alkoholisk farveopløsning fordampe fra et objektglas, men

det nye og fundamentale i hendes teknik er benyttelsen af ganske svage farveopløsninger, saaledes at kun cellernes granuloplasma farves, medens kærnen derimod er ganske ufarvet, og hele cellens vitalitet er tilsyneladende ganske ubeskadiget.

Sabin's teknik er med visse modificationer fulgt i det følgende, og har været den som tidligere meddelt i (275), nemlig:

1: Objektglassene — helslebne, 76×26 mm — og dækglassene — 24×32 mm — lægges i concentreret H_2SO_4, tilsat et par krystaller tvechromsurt kali, i 4 dage.
2: afskylles saa i rindende vand i 5 timer (hvert glas tages op for sig),
3: tages op heraf og lægges i destilleret vand et døgn, og overføres herfra i
4: absolut alkohol, hvori de ligger i 2 timer, saa
5: aftørres de i rent linned, pudses efter med silketøj og flamberes.

Derefter er glassene præparerede til farvningen, og som farvevædsker anvendes følgende:

a) *Neutralrødt* i absolut alkohol (afvandet med vandfrit $CUSO_4$), som 1 % koncentration,
b) *Janusrødt* i absolut alkohol i mættet opløsning,
c) *Brillantkresylblaat* i 1 % opløsning i absolut alkohol.

Man kan kun anvende farvestoffer fra *Grübler*, da alle andre firmaers farvestoffer har vist sig at være stærkt toxiske.

Til simpel neutralrødt-farvning tages 0,4 cm³ af den 1 %'s stamopløsning og fortyndes op med 10 cm³ absolut alkohol. Til brillantkresylblaat-farvningen anvendes samme fortynding, medens man til

kombineret *neutralrødt-janusgrønt* tager 2 cm³ fortyndet neutralrødt-opløsning og drypper heri 3 draaber af den mættede janusgrønt-opløsning.

Disse fortyndede farveopløsninger er nu rede til at paahældes glassene, saaledes at hele glassets flade dækkes rigeligt af farvevædske, denne afhældes, og glasset stilles paa højkant paa filtrerpapir og tørres ved stuetemperatur. Dette tørrede glas kan nu opbevares i tørt rum over vandfrit chlor-calcium i ubegrænset tid.

En factor, som kan virke meget forstyrrende ved fremstil-

lingen af farveglasset, ja endog fuldstændig kompromittere denne, er luftens fugtighedsgrad. Bedst lykkes præparationen paa varme, tørre sommerdage eller om vinteren i et varmt, tørt laboratorium. Paa »fugtige« dage bliver præparaterne skjoldede, farven ujævnt fordelt, og derfor ganske uegnede til brug. Dette beror paa alkoholens stærke vandsugende evne, og man gør derfor bedst i, paa egnede tidspunkter, at fremstille et lager af farveglas og opbevare disse over chlorcalcium i lukket beholder.

Selve vitalfarvnings-præparationen udføres nu paa følgende maade: blodet suges op i en pipette, som er saaledes kalibreret, at blodmængden har den tilpasse størrelse, at blodlegemerne ligger adskilte eller i det højeste berører hinanden i præparatet; til de angivne størrelser dækglas vil 4—5 mm^3 være tilpas. Blooddraaben afsættes midt paa objektglasset, dækglasset kippes ned over denne, saaledes at man undgaar luftblærer, derefter indrammes dækglasset med vaselin med ret højt smeltepunkt, og præparatet kan henligge i ca. 1 kvarter ved stuetemperatur, uden at cellerne tager skade. Man fremstiller altid et ufarvet præparat paa samme maade som kontrol paa farveeffektens uskadelighed.

Man mikroskoperer med benyttelse af olieimmersion og okular 4, efter at præparatet har ligget i 10 minutter paa opvarmeligt objektbord eller i *Ellermann*-varmekasse.

Langt overvejende er benyttet kombineret neutralrødt-janusgrønt-farvning, idet man herved faar fremstillet smukke grøntfarvede mithokondrier i megaloblasterne og normoblasterne.

POSTVITALFARVNING

(»Vitalfarvning«.)

Denne farvemethode, som tidligere, men med urette, kaldtes vitalfarvning, idet alle cellerne er døde og først farves efter celledødens indtræden, giver oplysning om, hvor mange chromocyter der besidder substantia-retikulo-filamentosa, og dette vil igen sige, at man derved faar at vide, hvor mange unge celler der findes i det perifere blod, saaledes at man derved ogsaa har et maal for knoglemarvens funktionstilstand.

Det er især *Pappenheim* (286) og *Cesaris-Demel* (55), der nærmere har udformet methoderne og studeret de derved vundne resultater. Som farvestoffer anvendes methylenblaat, toluidinblaat og enkelte andre.

Der findes forskellige methoder, blandt andet *Pappenheim's* og *Nakanishi's*. *Cesaris-Demel's* (55), hvor man udstryger en mættet opløsning af brillantkresylblaat i absolut alkohol paa et velrenset objektglas, lader farven tørre ind og afsætter saa blooddraaben herpaa og dækker med dækglas. Efter en farvetid paa ½ time mikroskoperer man saa.

Luzzatto og *Ravenna* (224) tæller efter fortynding med farvevædsken de »vitalfarvede« chromocyter i *Thoma-Zeiss'* kammer, og beregner heraf det procentiske antal.

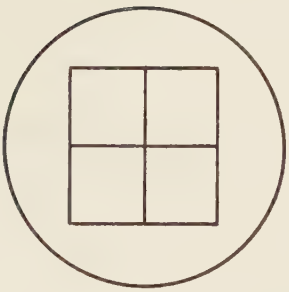
Widal, Abrami og *Brulé* tilsætter blodet til isotonisk oplosning af *Unna's* polychrome methylenblaat tilsat natriumoxalat som koagulationshæmmende agens, centrifugerer blodet ned og fremstiller udstrygningspræparater af bundfaldet.

Denne sidste methode maa absolut fraraades, idet man ved centrifugeringen jo netop faar de »vitalfarvede« chromocyter til at lægge sig mellem leukocyterne og som et intermediært lag mellem disse og de modne chromocyter (*Nyfeldt* (271)).

Den sidste methode, og den som er anvendt i det følgende, er *Sabrazès* (316), idet man først fremstiller et almindeligt dækglasudstrygningspræparat af blodet, lufttorrer præparatet og afsætter en tilstrækkelig stor draabe af følgende farve:

Brillantkresylblaat	gr. 0,5.
natriumchlorid	gr. 0,9.
aqua destillata	gr. 100.

paa et velrenset objektglas og kipper dækglaspræparatet ned over denne, lader præparatet ligge ½ time og mikroskoperer saa med olieimmersion og okular 4, hvori er indsat et diafragma, som er udskaaret i karton og som har en kvadratisk udskæring, hvorover er fastkittet et lille dækglas med et indridset kors, saaledes som tegningen viser:



Efter at man har talt 200 chromocyter og opnoteret, hvormange af disse der er i besiddelse af substantia retikulo-filamentosa, lader man præparatet tørre ind, løfter dækglasset af og fixerer dette præparat i methylalkohol og farver som under tørpræparat beskrevet, saaledes at man derved bliver i stand til at se, hvilke celleformer det er, der indeholder substansen.

UNDERSØGELSER AF FARVET TØRPRÆPARAT

Tørpræparaterne er dels fremstillede som objektglaspræparater, dels som dækglaspræparater ad modum *Ehrlich*, idet begge præparationer saa udmærket kompletterer hinanden. Dækglaspræparaterne er udelukkende anvendt til differentialtælling, idet cellerne i disse præparater ikke ødelægges i nær saa høj en grad, og leukocyterne ej heller slæbes ud i kanterne og spidserne som i objektglaspræparaterne, men er jævnt fordelt over hele præparatet (*Naegeli* (256), *Meulengracht* (242)).

Til dækglaspræparaterne er anvendt dækglas af 24×32 mm størrelse, renset som under vitalfarvningen beskrevet. Man gør bedst i empirisk at udfinde den blodmængde, som er nødvendig for at faa smukke præparater, saaledes at man altid benytter den samme blodmængde, som afmaales og afsættes paa det ene glas. Jeg har hertil benyttet en *Ellermann's* blodpipette og et stykke fra spidsen afsat det ene mærke og derefter empirisk fundet det andet og længere fra pipettespidsen liggende mærke, saaledes at jeg herved altid kunde undgaa luftblærer ved præparationen, idet pipetten ikke skulde tømmes helt for sit indhold.

Dækglassene holdes ikke med pincetter, men som *Naegeli*

(256) har præciseret, kun med fingrene, idet man alene med disse kan fremkalde de til en smuk præparation nødvendige jævne, glidende bevægelser.

Objektglaspræparaterne er fremstillede paa sædvanlig maade, og alle præparaterne lufttørres ved hurtig viften og fixeres dernæst i ren methylalkohol i 5 minutter og er dernæst farvede.

Til farvning er dels anvendt *Pappenheim's* panoptiske simultanfarvning (286), dels min kombinerede *May-Grünwald-Eppstein's* farvemethode (272). Ved denne sidste faas en smuk og effektiv differentiering mellem de eosinofile- og de amfofile-pseudo-eosinofile granulationer, samt en langt lettere paavisning af hæmoglobin i umodne chromoblaster.

Pappenheim's panoptiske farvning er udført paa følgende klassiske maade:

1: præparaterne dækkes med *May-Grünwald's* vædske, der lige før brugen er fortyndet med lige dele destilleret vand og henstaar nu i 3 minutter,
2: afhældning af farvevædsken ved at stille præparatet paa højkant paa filtrerpapir,
3: farvning i 15 minutter med fortyndet *Giemsa's* vædske (15 draaber farvevædske til 10 cm^3 vand),
4: afskylning med destilleret vand,
5: aftrykning i flerlaget trykpapir,
6: lufttørring,
7: dækglaspræparaterne paakittes objektglas med neutral xylol-canadabalsam, medens objektglaspræparaterne opbevares uden videre præparation.

May-Grünwald-Epstein's panoptiske farvning er udført paa følgende maade:

1: det methylenalkohol-fixerede præparat farves med en blanding af 1 del *May-Grünwald's* vædske og to dele *Epstein's* lithion-toluidinblaat *(Grübler)* i 15 minutter, hvorefter
2: man afskyller kraftigt med vand og derefter
3: differentierer i 5 secunder i en vandig mættet picrinsyre-opløsning,
4: saa afskylles atter kraftigt med vand og
5: aftrykkes i flerlaget trykpapir,

6: lufttørrer og behandler præparaterne videre som ovenfor under 7 beskrevet.

Farveeffekten, som opnaaes ved denne methode, er følgende: hæmoglobin farves smukt lysegrønt, hvorfor orthochromatiske chromocyter er lysegrønne, medens polychromatiske chromocyter er vissentgrønne til blaagrønne. De eosinofile granula er skinnende grønne, medens de pseudoesinofile granula er mørkblaa-violette ligesom de neutrofile granula. Basofile granula er blaasorte, medens de azurofile er karneolrøde. Kærnerne er smukt farvede, men lidt mere tachychromatiske end ved *Pappenheim's* pænoptiske farvning. I de store monukleære ses i vellykkede præparater en fin smudsigviolet granulation. Man opnaar altsaa ved denne methode en elektiv farveforskel mellem de eosinofile og de pseudoeosinofile granulationer.

Objektglaspræparaterne er især egnede til eftervisning af faa chromogonier og megaloblaster, idet disse store celler med forkærlighed lægger sig i kanterne og i spidserne af præparatet.

Da det almindelig forekommende destillerede vand oftest er let surt ødelægges en stor del af farveeffekten ved *Pappenheim's*-farvningen, og man gør derfor bedst i at prøve det destillerede vand før brugen. Til f. eks. 10 cm^3 vand tilsættes et par hæmatoxylin-korn; tidligst efter 1 minut og senest efter 5 minutter maa der optræde en svag violet farvetone, ellers kan vandet ikke benyttes. Optræder farvningen ikke efter 5 minutter, tilsættes draabevis 1 % natriumcarbonatopløsning til stamvædsken, indtil prøven falder heldigt ud (*Schilling* (332)).

Selve differentieringen er udført med olieimmersion 1/12 og okular 3, idet man herved faar de fineste skelnemærker frem, og selv om den stærke forstørring virker trættende i det lange løb, er den dog at foretrække.

Man differentierer 400 celler i fire forskellige dækglaspræparater, 100 i hvert. Differentialtallene er angivne i %. I grundtræk har man skelnet mellem følgende celleformer:

myeloblaster,
myelocyter,
eosinofile leukocyter (α),
pseudoeosinofile leukocyter (β),
basofile leukocyter (γ),

lymfocyter,
monocyter,
plasmacellelignende, ubestemmelige celler.

Lymfocyterne er ikke forsøgt uddifferentierede i smaa og store former, da en saadan er altfor problematisk, idet størrelsen er afhængig af præparatets tykkelse.

Til monocyterne er regnet alle celler med stor leptochromatisk kærne, enten denne er ovoid eller mer eller mindre indkærvet, og med stort klart let basofilt protoplasma, eventuelt med støvformet granulation.

Til ubestemmelige celleformer er regnet alle de celler, som ikke kan rubriceres i ovenstaaende skema, og ej heller kan henregnes til det chromocytære system, men som snarere maa betragtes som *Türk'ske* plasmaceller eller *Pappenheim's* lymfoide eller myeloide »*Reizzellen*«.

Desuden har man i præparaterne nøje undersøgt de forskellige forhold chromocyterne angaaende, som form, størrelse, farvelighed, hæmoglobinindhold, granulering, kærner og kærnerester, samt differentieret mellem normoblaster, megaloblaster og chromogonier.

Især har jeg nøje undersøgt for de saakaldte *Norris-Lebedeff-Faahræus'ske* celler. I 1882 opdagede *Norris* (267) disse celler, som senere mere indgaaende er beskrevet af *Lebedeff* (212). Han fandt i nativt blod kugleformede legemer, som viste sig at være hæmolyserede chromocyter. Han fastslog at alle chromocyter blev forvandlede til saadanne celler ved opvarmning til 52—54°. Desuden beskrev han en forskellig resistens hos de forskellige cromocyter, og at denne resistens blev forøget, naar individet fik tyfus, men nedsattes, naar det blev angrebet af tuberkulose.

Faahræus (48) paaviste i 1924, at der foruden de pengerulledannende chromocyter i nativt præparat ogsaa fandtes enkeltvis liggende, fuldstændig gennemsigtige celler, der havde samme brydningskoefficient som plasmaet, og derfor bedst paavistes i tuschpræparat. Han kaldte disse celler for »sphæriske celler«. Disse hæmolyserede celler fagocyteredes in vivo, og den frigjorte hæmoglobin nedbrødes i organerne.

Som tidligere meddelt (277) har jeg ogsaa paavist disse cel-

ler ved hæmolytiske anæmier, især anæmia perniciosa og funktionel hyperspleni.

BESTEMMELSEN AF DET ARNETH'SKE BLODBILLEDE

Hos kaninens pseudoeosinofile leukocyter findes, ligesom hos menneskets tilsvarende neutrofile, en mer eller mindre udtalt kærnepolymorfi, idet kærnen bestaar af segmenter, som er forbundet med hinanden ved fine traade. Da leukocyternes medullære ophav er myelocyten med sin runde eller ovoide kærne, og da denne ved sin modning til leukocyt gaar gennem mellemstadiet metamyelocyten med sin ovoide eller mere pølseformede kærne, maa man, som først *Arneth* (4 og 5) gjorde opmærksom paa, betragte kærnepolymorfien som et alderstegn. Og det viser sig ogsaa, at man ved acute neutrofile leukocytoser, som beror paa en hurtig nydannelse og udsendelse af unge, umodne elementer fra medulla, fandt, at leukocyterne viste en mindre udtalt kærnepolymorfi end normalt. Ved perniciøs anæmi derimod, hvor der findes en neutrofil leukopeni, finder man udtalt kærnepolymorfi, saa at leukocyter med op til 10 segmenter ikke er en sjældenhed *(Schauman-Saltzman* (330, p. 208)).

Arneth (4 og 5) inddelte de neutrofile leukocyter i 5 grupper, nemlig efter antallet af deres kærnesegmenter, dog saaledes at gruppe 5 indeholdt de celler, som havde 5 segmenter eller derover. Dette er en meget trættende og overflødig uddifferentiering, idet man faar ligesaa gode oplysninger, naar man kun benytter 2 grupper, nemlig 1. gruppe svarende til *Arneth's* 1. gruppe med celler, som kun har eet segment, og anden gruppe, som indeholder resten *(Pappenheim* og *Schilling)*. *Gustav Jørgensen* (166) fandt, at kaninen havde følgende billede:

75 % monukleære og
25 % polynukleære.

I 1918 fandt jeg 60 % monukleære og
40 % polynukleære.

Bestemmelsen er udført i dækglaspræparaterne og er beregnet i % af 100 talte celler.

FREMSTILLING AF BACTERIE-AUTOLYSAT OG BACTERIE-ENDOTOXIN SAMT DETTES STANDARDISERING

Alle de til autolysat- og endotoxinfremstillingen anvendte bacterier har været dyrket paa fast næringssubstrat, enten almindelig pepton-bouillon-agar eller blodagar.

Bacterium pneumoniæ *Friedlænderi*, bacterium coli, bacterium tyfi, bacterium prodigiosus, bacterium roseus og micrococcus candicans er dyrket paa pepton-bouillon-agar, medens streptococcus hæmolyticus, enteroccoccus og bacillus capsulatus aërogenes *Welchii* er dyrket paa blodagar, den sidste paa *Mejlbo's* skaale, under anaërobe betingelser.

Alle kulturerne er anlagt som overfladekulturer paa *Petri*-skaale, idet agaroverfladen er tilsaaet ved hjælp af en steril, vinkelbøjet glaspind. Skaalene er derefter henstillet i thermostat ved 37° i tre dage, Kulturerne af bacillus *Welchii* har dog staaet i thermostat i fem til seks dage.

Kun kulturerne fra de skaale, som har vist vækst af en renkultur af den tilsaaede bacterie, er blevet anvendt, medens de blandingsinficerede skaale er kasserede. Kulturen er nu forsigtigt skrabet af agaroverfladen ved hjælp af en vinkelbøjet, steril *Pasteur*-pipette, idet jeg meget nøje passede paa, ikke at lædere agaroverfladen. Bacteriemassen blev nu enten emulgeret forsigtigt op i 0,9 % *Nacl*-opløsning, saa at jeg fik en meget fintfordelt emulsion, eller ogsaa blev massen blandet med kiselguhr i en porcellænsmorter. Ved de indledende Forsøg med gramnegative bacterier overlod jeg bacterierne til spontan-autolyse, men da jeg begyndte at arbejde med de mere lyse-resistente grampositive bacterier, maatte jeg først sønderdele bacterielegemerne ad mekanisk vej, og derefter overlade autolysen resten. Da jeg herved saa, at udbyttet blev meget større, indførte jeg denne sidste methode som normalmethode.

Blandingen bacterie og kiselguhr er revet i morter under stadig tilsætning af 0,9 % *Nacl*-opløsning, for at bibeholde en vis fugtighedsgrad, i to timer. Derefter er der tilsat saa meget 0,9 % *Nacl*-opløsning, at der er dannet en mælket-opak emulsion, og denne er fyldt paa en flaske og tilsat en ringe mængde toluol og en del glasperler, og nu er blandingen rystet i flere timer.

Derefter henstilles emulsionen i tilproppet flaske ved 37° i tre dage til yderligere lysis, og emulsionen er jævnlig blevet omrystet i denne tid.

Nu fracentrifugerer man kiselguhren og de eventuelle tilbageblevne bacillelegemer i en hurtiggaaende centrifuge. Herved adskilles emulsionen i to lag, et kompakt, gullighvidt bundfald og en ovenstaaende, mælket vædske. Denne er forsigtigt blevet afpipetteret fra bundfaldet, er saa blevet standardiseret, som nedenfor under endotoxinproduktionen beskrevet, og derefter fyldt paa smaa sterile flasker, tilproppet og steriliseret ved opvarmning til 60° i ½ time. Derefter er flaskerne henstillet i mørke paa smeltende is.

Endotoxinet er fremstillet paa følgende maade. Bacteriekulturen er ligeledes revet ud i morter ved hjælp af kiselguhr i 2 timer. Derefter er blandingen emulgeret op i 0,9 % *Nacl*-opløsning til en tynd blakket emulsion, og denne er fyldt paa flaske. Saa tilsættes en ringe mængde toluol og en del glasperler, og flasken er nu rystet i flere timer. Herefter henstilles emulsionen ved 37° i tre dage, og blandingen omrystes jævnligt. Efter denne tids forløb fracentrifugeres kiselguhren og de endnu uskadte bacterier, og den ovenstaaende blakkede vædske afpipetteres forsigtigt. Denne vædske maales, og under stadig omrysten tilsættes det tredobbelte volumen absolut alkohol. Til hele denne blanding tilsættes saa æther i en mængde svarende til 15 % af den samlede vædskemængde, og det hele rystes nu kraftigt. Herved opstaar et fintfnugget graa-hvidt præcipitat, enten straks eller, hvis autolysatet var meget vandholdigt, i løbet af de næste 24 timer.

Dette præcipitat er dekanteret fra den ovenstaaende klare vædske, og præcipitatet er nu bragt over paa et hærdet filter. Dette ligger i en tragt, hvis rør er ført lufttæt ned i en, med en

sugepumpe forbundet, flaske, og den tilblandede vædske er nu suget fra præcipitatet. Dette vaskes nu i flere hold absolut alkohol, som suges gennem filtret, og tilsidst vaskes med flere hold æther, som ligeledes er suget gennem filtret. Derefter er præcipitatet tørret ved luftgennemsugning til et hvidligt amorft pulver. Man maa nøje passe paa, at præcipitatet ikke tørrer ind til brunlige, hornagtige skæl, thi disse skæl er meget vanskelige at opløse i vand, selv efter meget fin pulverisering. Det tørrede præcipitat er derefter opløst i 0,9 % *Nacl*-opløsning. Der dannes en hvidlig-opak kolloid opløsning af præcipitatet, og denne opløsning er nu filtreret gennem flerlaget, fintmasket gaze.

Efter filtreringen er endotoxin-opløsningen standardiseret, og derefter fyldt paa smaa sterile flasker, og henstillet i mørke paa smeltende is.

Som man heraf vil se, indeholder autolysat-opløsningerne alle de stoffer, som findes i bacterielegemet, medens endotoxin-opløsningerne kun indeholder de af ca 75 % alkohol fældede stoffer, medens lipoid-fraktionen er blevet tilbage i vædsken.

Standardiseringen af autolysaterne og endotoxin-opløsningerne er foregaaet paa følgende maade.

Stamopløsningerne er altid gjort saa tætte, at de maatte fortyndes, for at danne min grundstandard, nemlig standard 10.

Denne min standard 10 svarer i tæthed til en bacterieemulsion, som i 1 cm^3 indeholder 1000 millioner bacterier. Ved nu at afmaale den mængde 0,9 % *Nacl*-opløsning, som skal tilsættes stamopløsningen, for at denne skal have en tæthed, som svarer til standard 10, kan jeg ved simpel reguladetri fremstille de andre standard-opløsninger.

Disse mine andre standardopløsninger har været følgende:

Standard 5 svarer til 500 millioner kim pr. cm^3.
Standard 6 svarer til 600 millioner kim pr. cm^3.
Standard 7 svarer til 700 millioner kim pr. cm^3.
Standard 8 svarer til 800 millioner kim pr. cm^3.
Standard 9 svarer til 900 millioner kim pr. cm^3.
Standard 10 svarer til 1000 millioner kim pr. cm^3.
Standard 11 svarer til 2000 millioner kim pr. cm^3.
Standard 12 svarer til 3000 millioner kim pr. cm^3.

Standard 13 svarer til 4000 millioner kim pr. cm^3.
Standard 14 svarer til 5000 millioner kim pr. cm^3.
Standard 15 svarer til 6000 millioner kim pr. cm^3.

Valget af disse standard-opløsninger kan synes lidt tilfældigt, men af mine indledende forsøg fremgik det tydeligt, at en saadan standard-skala var den mest praktiske, og derfor er jeg blevet staaende ved denne standard-skala.

Ved en overfladisk betragtning kan det synes mærkeligt, at jeg ikke har anvendt et mere nøjagtigt maal for disse opløsninger, men ogsaa dette er dikteret af særlige og rent praktiske grunde. Mine autolysat-opløsninger maatte jo standardiseres paa denne maade, og da det voldte mig meget besvær at faa opløst fuldkommen tørre præcipitater, maatte jeg jo paa forhaand opgive afvejning af præcipitaterne.

Tilslut skal jeg anføre, at jeg har bestræbt mig for at renfremstille den hæmo-myelotoxinske noxe i præcipitaterne. En saadan renfremstilling vilde frembyde store fordele, især ved afgørelsen af de rent kvantitative forhold. Men en saadan renfremstilling er det ikke lykkedes mig at udføre, idet fraktionerede fældninger ikke førte til maalet.

Ved hæmolyseforsøg in vitro med endotoxinopløsninger er det ikke lykkedes at paavise den ringeste hæmolytiske evne hos disse opløsninger, hverken overfor kanin-, heste- eller menneskeblod.

Ved hæmolyseforsøg in vitro med autolysater af bacterium pneumoniæ, bacterium coli og streptococcer kunde jeg paavise, at disse autolysater havde en let hæmolytisk evne overfor kanin- og menneskeblodlegemer. I et senere kapitel skal jeg komme nærmere ind paa disse interessante forhold.

FORSØG MED INJEKTION AF DIBOTHRIOCEPHALUS LATUS-TOXINER

Til raadighed for disse mine undersøgelser stod 7 frisk afdrevne dibothriocephalus-exemplarer, som efter at være godt afskyllede, opbevaredes under totuol. Eet exemplar opbevaredes for sig, medens de andre 6, som alle stammede fra en og samme patient, opbevaredes samlede under toluol. Ingen af værterne havde anæmi. Disse dibothriocephaler maatte henstaa i toluolen i de tre dage, som rejsen fra *Helsinki* til *København* varede. De seks samlede exemplarer var tilsyneladende ret uforandrede efter de tre dages forløb, medens det ene exemplar, som opbevaredes for sig, var henfaldet til en mælket tykflydende vædske. Denne vædske fortyndedes med 0,9 % natriumchlorid-opløsning og filtreredes gennem flerlaget filter. Paa dette ligger efter endt filtrering, foruden toluolen, kun enkelte brokker af ormen.

Den frafiltrerede uklare vædske maales og tilsættes lige rumfang absolut alkohol under kraftig omrysten. Der dannes herved et graat præcipitat, og dette adskilles fra den klare vædske ved filtrering gennem hærdet filter. Præcipitatet vaskes med flere hold absolut alkohol og tilsidst med flere hold æther og tørres derefter ved at suge luft igennem filtrerapparatet (ved stuetemperatur). Det tørrede graahvide præcipitat opløses i 0,9 % natriumchlorid-opløsning og standardiseres som beskrevet under endotoxin og benævnes i det følgende »*bothriotoxin 1*«.

Den klare alkoholiske vædske, som filtreredes fra ovennævnte præcipitat, maales og der tilsættes det dobbelte rumfang absolut alkohol, saaledes at vædsken indeholder ca. 80 % alkohol. Desuden tilsættes æther i en mængde af 10 % af det samlede rumfang, og 50 % eddikesyre i en mængde af 1 % af det samlede rumfang. Der dannes i løbet af 24 timer et hvidligt præcipitat og dette frafiltreres paa hærdet filter, vaskes med flere portioner absolut alkohol og derefter med æther, og tilsidst tørres det ved luftgennemledning. Dette præcipitat, som ikke

svarer til *Seyderhelm's bothriocephalin*, opløses i 0,9 % steril natriumchlorid-opløsning og standardiseres som under endotoxin beskrevet og benævnes i det følgende »*bothriotoxin 2*«.

De resterende 6 bothriocephaler tjente til fremstilling af bothriocephalin ad modum *Seyderhelm* (343). Ormene blandes med kvartssand i en morter, og man tildrypper 50 % alkohol for at bevare en vis lind konsistens af blandingen. Naar ormene er fuldstændig sønderrevet, tilsættes rigelige kvanta 50 % alkohol, og under omrysten med glasperler i flere timer, og paafølgende henstand paa is i 24 timer, extraheres massen. Derefter filtreres blandingen gennem flerlaget foldefilter, det klare filtrat maales, og der tilsættes draabevis det tredobbelte rumfang absolut alkohol. Opløsningen bliver straks uklar, og i løbet af 24 timer dannes der et hvidligt præcipitat. Dette dekanteres fra den ovenstaaende klare vædske, derefter bringes det paa hærdet filter og vadskes først med flere hold absolut alkohol og tilsidst med æther. Tørringen sker nu ved at suge luft igennem ved stuetemperatur. Det tørrede præcipitat opløses i fysiologisk natriumchloridopløsning og standardiseres. Dette præcipitat benævnes i det følgende »*bothriocephalin*«.

Der udføres følgende forsøg med disse præcipitater: *bothriotoxin 1, bothriotoxin 2 og bothriocephalin:*

Til 1 cm³ af en 5 % opslemning af vaskede chromocyter i 0,9 % natriumchloridopløsning tilsættes stigende doser af opløsninger af de tre præcipitater, og om nødigt tilsættes 0,9 % natriumchloridopløsning, for i de forskellige glas at faa en samlet vædskemængde paa 5 cm³. Dernæst omrystes glassene og henstilles i thermostat i 2 timer ved 37°; der undersøges nu, om der er indtraadt hæmolyse i nogle af glassene. Efter undersøgelsen henstilles glassene ved stuetemperatur i 2 timer og aflæses saa atter.

Bothriotoxin 1.

Bothriotoxin 1 (Standard 5)	Chromocyt-opslemning	0,9 pCt. Nacl-Opløsning	Hæmolyse
0,5 cm³	1 cm³	3,5 cm³	0
1,0 —	1 —	3,0 —	0
2,0 —	1 —	2,0 —	0
4,0 —	1 —	0,0 —	0

Heraf ses, at *bothriotoxin 1* ikke virker hæmolytisk in vitro.

Bothriotoxin 2.

Bothriotoxin 2 (Standard 5)	Chromocyt-opslemning	0,9 pCt. Nacl-Opløsning	Hæmolyse
0,5 cm³	1 cm³	3,5 cm³	0
1 —	1 —	3 —	spor
2 —	1 —	2 —	0
4 —	1 —	0 —	0

Heraf ses, at bothriotoxin 2 heller ikke virker hæmolytisk in vitro.

Bothriocephalin.

Bothriocephalin (Standard 5)	Chromocyt-opslemning	0,9 pCt. Nacl-Opløsning	Hæmolyse
0,5 cm³	1 cm³	3,5 cm³	0
1 —	1 —	3 —	spor
2 —	1 —	2 —	0
4 —	1 —	0 —	0

Heraf fremgaar, at bothriocephalinet ikke virker hæmolytisk in vitro, de svage spor af hæmolyse, som er fremkommet i nogle enkelte af glassene, skal jeg senere komme tilbage til.

Disse resultater stemmer fuldkomment overens med de af *Seyderhelm* (343), *Becker, Helander & Simola* (18) opnaaede.

Da jeg kun raadede over relativ smaa mængder Bothriotoxin 1 og 2, kunde jeg ikke underkaste disse stoffer en nøjere analyse, men var henvist til at udføre en saadan paa bothriocephalinet alene.

Ved tilsætning af HNO_3 opstaar et hvidligt præcipitat, som er opløseligt i overskud af syre. En ret koncentreret opløsning giver en smuk biuret-reaktion. Udsaltning lykkes ikke ved mætning med NACL, men ved mætning med $(NH_4)_2SO_4$ fremkommer et hvidligt bundfald. Tilsættes eddikesyre til opløsningen, opstaar et fintfnugget bundfald, som kan bringes til at svinde ved opvarmning, men som atter kommer frem ved afkøling. Vædsken indeholder altsaa albumoser (Proteoser).

Ved intravenøse injektioner af Bothriotoxin 1 og 2 opnaas følgende resultater:

Tabel I.

Kanin 81, black and tan-han. *Bothriotoxin 1.*

Dato	Dosis	Chromo-cyter	Hb. pCt.	Index color	Leuko-cyter	Lymfo-cyter pCt.	Middel-diameter
15/9	0,5 cm³ (st. 5)	5480000	80	0,73 (1,00)	11760	71,25	7,33
16/9	0,5 — (st. 5)	5930000	84	0,71 (0,97)	13110	65,75	—
17/9	1,0 — (st. 5)	5590000	81	0,72 (0,99)	10710	62,50	7,09
18/9	1,0 — (st. 5)	4891000	69	0,70 (0,96)	9330	67,25	—
19/9	1,0 — (st. 6)	4013000	66	0,83 (1,14)	7000	74,50	6,77
20/9	1,0 — (st. 7)	3613000	63	0,88 (1,21)	5290	—	—
21/9	1,0 — (st. 8)	3991000	65	0,81 (1,11)	6130	78,25	6,99
22/9	1,0 — (st. 9)	3257000	51	0,78 (1,07)	5330	—	—
23/9	1,0 — (st. 10)	2730000	49	0,89 (1,22)	4710	83,25	7,56
24/9	1,0 — (st. 11)	2099000	45	1,07 (1,47)	—	—	—
25/9	1,0 — (st. 12)	2431000	50	1,02 (1,40)	3780	89,00	8,97
26/9	2,0 — (st. 12)	1999000	46	1,15 (1,58)	4130	93,25	8,79
27/9	3,0 —	1500000	41	1,37 (1,88)	3670	96,50	8,87
28/9	0 —	1231000	39	1,56 (2,14)	3890	97,00	8,09
29/9	findes dyret død ved morgenfodringen.						

Følgende tabel viser forskydningerne mellem de forskellige leukocytformer og desuden resultaterne af chromocytdiametrien.

Tabel II.

Dato	Eosino-file pCt.	Amfo-file pCt.	Baso-file pCt.	Lymfo-cyter pCt.	Mono-cyter pCt.	Diameter mindste	Diameter største	Diameter middel
15/9	3,75	20,25	0	71,25	4,75	5,25	8,25	7,55
16/9	1,25	28,00	0,75	65,75	4,25	—	—	—
17/9	3,50	28,25	0,25	62,50	5,50	5,25	8,25	7,09
18/9	6,75	21,00	0,75	67,25	4,25	—	—	—

Dato	Eosinofile pCt.	Amfofile pCt.	Basofile pCt.	Lymfocyter pCt.	Monocyter pCt.	Diameter mindste	Diameter største	Diameter middel
19/9	7,75	13,50	0	74,50	4,25	4,50	9,00	6,77
21/9	9,25	10,25	0	78,25	2,25	3,75	9,00	6,99
23/9	6,25	7,00	0,75	83,25	2,75	3,75	9,75	7,56
25/9	4,75	5,50	0	89,00	0,75	3,00	11,25	8,97
26/9	1,75	4,75	0	93,25	0,25	2,25	12,75	8,79
27/9	0,75	2,50	0	96,50	0,25	3,00	13,50	8,87
28/9	1,00	2,00	0	97,00	0	2,25	12,75	8,09

D. 15/9 findes: isocytose og isochromi. Kun ganske faa polychromatiske chromocyter, ingen normoblaster.
Vitalfarvelige: 1,5 %
Arneth: 46 % mononukleære og 54 % polynukleære.

D. 16/9 — endel polychromatiske chromocyter og enkelte normoblaster.

D. 18/9 — udtalt polychromasi og begyndende anisocytose. En del normoblaster.
Vitalfarvelige: 6,5 %.
Arneth: 63 % mononukleære og 37 % polynukleære.

D. 19/9 — betydelig polychromasi og talrige normoblaster. Der er nu mere udtalt anisocytose.

D. 20/9 — betydelig polychromasi og udtalt aniso-micromegalocytose. En del normoblaster, enkelte megaloblaster og chromogonier.
Vitalfarvelige: 14,5 %.
Arneth: 59 % mononukleære og 41 % polynukleære.

D. 23/9 stadig udtalt polychromasi og betydelig anisocytose. En del megalocyter og megaloblaster med typisk leptochromatisk kærne. Enkelte chromogonier.

D. 25/9 — udtalt hyper- og polychromasi. Aniso-micromegalocytose. Talrige megalocyter, enkelte megaloblaster. Enkelte chromogonier.
Vitalfarvelige: 27,5 %.

Arneth: 51 % mononukleære og 49 % polynukleære.

D. 27/9 findes: som 25/9, men
Vitalfarvelige: 31 %.
Arneth: 41 % mononukleære og 59 % polynukleære.

D. 28/9 — billedet i det væsentlige uforandret.
Vitalfarvelige: 33 %.
Arneth: 23 % mononukleære og 77 % polynukleære.

D. 29/9 *Section:* intet udover udtalt anæmia organorum og rød knoglemarv i tibiæ. I udstrygspræparater fra denne ses talrige normoblaster, endel megaloblaster og endel chromogonier.

Resumé: Ved daglige intravenøse injektioner af *Bothriotoxin 1* i stigende doser fremkaldes en udtalt anæmi, en hæmolytisk, hyperchrom, megalocytotisk anæmi.

Chromocyttallet faldt fra 5480000 til 1231000 efter en lille forbigaaende stigning de første to dage.

Hæmoglobinværdien faldt, ligeledes efter en lille forbigaaende stigning de første dage, fra 80 % til 39 %. Index color. redukt. steg, efter et forbigaaende fald, fra 1,00 til 2,14.

Middeldiameteren faldt først fra 7,55 til 6,77 og steg saa til 8,09. Mindste diameter faldt fra 5,25 til 2,25. Største diameter steg fra 8,25 til 13,50.

»Vitalfarvelige« steg fra 1,5 % til 33 %.

Leukocyttallet faldt fra 11760 til 3890, samtidig med en tiltagen af lymfocyterne paa de andre cellers bekostning (fra 71,25 % til 97 %). De eosinofile celler viste en forbigaaende stigning fra 3,75 til 9,25 %, men faldt saa til 1 %.

I tørpræparatet optraadte først endel polychromatiske celler og normoblaster og senere megalocyter og megaloblaster.

Som et yderligere tegn paa myelo-toxikosen kan anføres, at »*Arneth*« først steg fra 46 % mononukleære til 63 %, for derefter at falde til 23 %.

Ogsaa hos dette forsøgsdyr optraadte talrige *Norris-Lebedeff-Faahræus'ske* celler, som tegn paa en intravaskulær hæmolyse.

Tabel III.

Kanin 80, sort han. *Bothriotoxin 1* (standard 5).

Dato	Dosis	Chromo-cyter	Hb. pCt.	Index color	Leuko-cyter	Lymfo-cyter pCt.	Middel-diameter
15/9	0,5 cm³	6500000	91	0,70 (1,00)	11200	61	7,25
16/9	0,5 —	6772000	94	0,70 (1,00)	11510	67	7,04
17/9	0,5 —	5131000	87	0,84 (1,20)	15200	70	—
18/9	1,0 —	6143000	95	0,77 (1,10)	14570	94	7,19
19/9	1,0 —	6070000	87	0,72 (1,03)	11510	84	—
20/9	1,0 —	5703000	92	0,81 (1,16)	13420	70	6,85
21/9	1,0 —	5563000	84	0,76 (1,09)	9000	75	—
22/9	1,0 —	6153000	91	0,74 (1,06)	8500	90	6,95
23/9	1,0 —	6600000	86	0,65 (0,93)	16280	61	6,20
24/9	1,0 —	5171000	86	0,84 (1,20)	—	—	—
25/9	1,0 —	5410000	—	—	—	—	—
26/9	1,0 —	4500000	—	—	—	—	—
27/9	1,0 —	3661000	80	1,10 (1,57)	10940	91	7,05
28/9	1,0 —	5412000	92	1,02 (1,46)	—	—	—
29/9	1,0 —	5400000	95	0,88 (1,26)	12450	73	7,31

Følgende tabel viser forskydningerne mellem de forskellige leukocytformer og desuden resultaterne af diametrien af chromocyterne.

Tabel IV.

Dato	Eosino-file pCt.	Amfo-file pCt.	Baso-file pCt.	Lymfo-cyter pCt.	Mono-cyter pCt.	Diameter mindste	Diameter største	Diameter middel
15/9	2,75	31,50	0	61,25	5,50	6,75	8,25	7,25
16/9	1,75	24,75	0,25	66,75	5,50	6,00	8,25	7,04
17/9	3,75	22,00	0	70,00	4,25	—	—	—
18/9	1,25	3,25	0	93,75	1,75	6,00	8,25	7,19
19/9	7,25	6,75	0	84,00	2,00	—	—	—
20/9	6,75	16,00	1,25	70,25	5,75	5,25	9,00	6,85
21/9	6,50	14,00	0,25	75,50	3,75	—	—	—
22/9	2,25	7,25	0	89,75	0,75	5,25	9,00	6,95
23/9	7,75	27,25	0,25	61,25	3,50	5,25	9,00	6,20
27/9	2,25	7,00	0	90,75	0	6,00	9,00	7,05
29/9	5,25	16,00	0,75	73,25	4,75	6,00	9,00	7,31

D. 15/9 findes: isocytose og isochromi. Ingen polychromatiske chromocyter.

Vitalfarvelige: 0,5 %.

Arneth: 15 % mononukleære og 85 % polynukleære.

D. 17/9 findes: endel polychromatiske chromocyter og normoblaster.

D. 18/9 — som 17/9.
Vitalfarvelige: 7,5 %.
Arneth: 26 % mononukleære og 74 % polynukleære.

D. 20/9 — udtalt polychromasi, enkelte normoblaster.

D. 22/9 — let anisocytose, udtalt polychromasi, enkelte normoblaster.
Vitalfarvelige: 10 %.

D. 27/9 — let anisocytose, udtalt polychromasi, endel normoblaster. Enkelte macrocyter (9 μ). Der ses enkelte *Norris-Lebedeff-Faahræus'ske* chromocytskygger.
Vitalfarvelige: 19,5 %.
Arneth: 18 % mononukleære og 82 % polynukleære.

D. 29/9 — lettere anisocytose, betydelig polychromasi og talrige normoblaster. Enkelte chromogonier.
Vitalfarvelighed: 36,5 %.

Resumé: Ved daglige injektioner af *Bothriotoxin 1,* de tre første dage 0,5 cm³ af standard 5, og de næstfølgende 12 dage 1,0 cm³ af standard 5, fremkom først den 12. og 13. forsøgsdag et tydeligt og udtalt fald af chromocyttallet, men de følgende to dage steg det igen.

Hæmoglobinværdien faldt fra 91 % til 80 % den 13. forsøgsdag, men steg atter, til 95 %.

Index color. reduct. laa, med undtagelse af en enkelt dag, over 1, og naaede sin højeste værdi 13. dag, da den naaede 1,57.

Middeldiameteren faldt forbigaaende fra 7,25 til 6,20, og steg saa til 7,31. Mindste diameter faldt fra 6,25 til 5,25 og steg saa til 6,00. Største diameter steg fra 8,25 til 9,00.

Vitalfarvelige chromocyter forøgedes fra 0,5 % til 36,5 %.

Leukocyttallet frembød intet særligt udover et lille forbigaaende fald. Derimod steg lymfocyt-% fra 61,25 til 73,25 som slutværdi. De eosinofile leukocyter tiltog fra 2,75 til 7,75 og faldt igen til 5,25.

Under forsøget optraadte endel polychromatiske celler og endel normoblaster, samtidig med at de vitalfarvelige celler tiltog, som tegn paa en kraftig regeneration fra knoglemarven, en regeneration som i hvert tilfælde skyldtes et forøget henfald af chromocyterne, idet disse blev hæmolyserede intravasalt (*Norris-Lebedeff-Faahræus'ske* celler), men desuden ogsaa en toxisk irritation af marven, idet der optræder en relativ amfopeni.

Tabel V.

Kanin 82, blaa wiener, han. *Bothriotoxin 2.*

Dato	Dosis	Chromo-cyter	Hb. pCt.	Index color	Leuko-cyter	Lymfo-cyter pCt.	Middel-diameter
27/9	0,5 cm³ (st. 5)	5142000	65	0,63 (1,00)	6450	70,25	7,01
28/9	1,0 —	4921000	62	0,63 (1,00)	8760	66,50	—
29/9	1,0 —	4892000	68	0,71 (1,13)	6100	68,75	—
30/9	1,0 — (st. 6)	4390000	57	0,65 (1,03)	5380	72,75	6,86
2/10	1,0 — (st. 7)	4543000	67	0,74 (1,17)	3330	76,00	7,43
3/10	1,0 — (st. 8)	4012000	73	0,91 (1,44)	3220	72,25	—
4/10	1,0 — (st. 9)	3395000	70	1,03 (1,63)	5720	68,75	7,95
5/10	1,0 — (st. 10)	2957000	63	1,07 (1,70)	2940	76,25	—
6/10	1,0 — (st. 11)	2395000	51	1,06 (1,68)	3330	84,00	8,12

Lige i tilslutning til den sidste injektion fik dyret et anafylaktisk chock, det for først rundt paa bordet, hvor det var anbragt, fik dernæst kloniske kramper, respirationen blev hivende, besværlig, og der hørtes tydelig thracealrallen, og dyret døde under respirationsparalyse.

Tabel VI.

Dato	Eosino-file pCt.	Amfo-file pCt.	Baso-file pCt.	Lymfo-cyter pCt.	Mono-cyter pCt.	Diameter mindste	Diameter største	Diameter middel
27/9	0,25	21,75	0,25	70,25	6,50	5,25	8,25	7,01
28/9	2,50	26,00	0,25	66,50	4,75	—	—	—

Dato	Eosino-file pCt.	Amfo-file pCt.	Baso-file pCt.	Lymfo-cyter pCt.	Mono-cyter pCt.	Diameter mindste	Diameter største	Diameter middel
29/9	4,00	23,50	0,00	68,75	3,75	—	—	—
30/9	3,50	20,75	0,25	72,75	2,75	4,50	9,00	6,86
2/10	5,50	16,00	0,00	76,00	2,50	4,50	9,75	7,43
3/10	3,50	21,25	0,50	72,25	2,50	—	—	—
4/10	6,25	22,00	0,25	68,75	2,75	3,75	11,25	7,95
5/10	8,50	13,50	0,50	76,25	1,25	—	—	—
6/10	11,25	4,25	0,25	84,00	0,25	3,00	12,75	8,12

viser fordelingen af leukocytformerne under forsøget og desuden resultaterne af mikrometrien af chromocyterne.

D. 27/9 findes: let anisocytose, isochromi. Kun ganske enkelte polychromatiske celler, ingen normoblaster.
Vitalfarvelige: 1 %.

D. 29/9 — mere udtalt anisocytose og polychromasi, enkelte normoblaster.

D. 2/10 — udtalt anisocytose og polychromasi, talrige normoblaster.
Vitalfarvelige: 18 %.

D. 4/10 — idag typiske megalocyter og en enkelt megaloblast.
Vitalfarvelige: 21 %.

D. 6/10 — stærk anisocytose og polychromasi, enkelte normoblaster, talrige megaloblaster og megalocyter, baade hyper- og polychrome, enkelte chromogonier. En del *Norris-Lebedeff-Faahræu'ske* celler.
Vitalfarvelige: 36 %.

Resumé: Ved daglige intravenøse injektioner med stigende doser af *Bothriotoxin* ♀ fremkaldes en typisk hyperchrom, hæmolytisk, megalocytotisk anæmi.

Chromocyttallet falder fra 5142000 til 2395000.

Hæmoglobinværdien falder fra 65 til 61 og index color. redukt. stiger fra 1,00 til 1,68.

Samtidig falder leukocyttallet fra 6450 til 3330, og der opstaar en relativ lymfocytose, idet lymfocytværdien stiger fra

70,25 % til 84,00 %. De eosinofile celler forøges fra 0,25 % til 11,25 %.

Der fandtes desuden i præparaterne talrige megaloblaster og megalocyter og af og til chromogonier.

Som tegn paa en intravaskulær hæmolyse *Norris-Lebedeff-Faahræus'ske* celler i præparaterne.

Section: I trachea skummende blodig vædske. Lungerne blodoverfyldte og drivende af blodig vædske ved gennemskæring. Petecchier under endocard og pleura.

Desuden kardilatation i splanchnicus-omraadet.

I tibiæ rød marv.

Tabel VII.

Kanin 83, dansk landkanin, han. *Bothriotoxin 2.*

Dato	Dosis	Chromo-cyter	Hb. pCt.	Index color	Leuko-cyter	Lymfo-cyter pCt.	Middel-diameter
28/9	0,5 cm³ (st. 5)	4983000	69	0,69 (1,00)	13120	69,25	7,09
29/9	0,5 —	5320000	71	0,67 (0,97)	16100	57,75	—
30/9	0,5 —	4751000	66	0,69 (1,00)	11130	61,00	6,99
2/10	0,5 —	4395000	61	0,69 (1,00)	9730	68,75	—
3/10	1,0 —	4093000	56	0,68 (0,99)	5350	67,00	—
4/10	1,0 —	3970000	54	0,68 (0,99)	6370	63,25	7,11
5/10	1,0 —	3719000	53	0,72 (1,04)	7540	71,50	—
6/10	1,0 —	3230000	51	0,78 (1,13)	5130	64,75	8,09
7/10	1,0 —	3681000	52	0,70 (1,01)	4440	68,25	—
8/10	1,0 —	4101000	54	0,66 (0,96)	6320	69,00	8,70
9/10	1,0 —	4651000	58	0,62 (0,90)	10920	62,75	—
10/10	1,0 —	4830000	59	0,61 (0,88)	8790	68,50	7,67
11/10	1,0 —	5013000	60	0,60 (0,87)	12460	64,25	—

Forsøget maa nu opgives, da man ikke raader over mere toxin. I følgende tabel vises forskydningerne mellem de forskellige leukocytformer og samtidig resultaterne af maalingerne af chromocyterne:

Tabel VIII.

Dato	Eosino-file pCt.	Amfo-file pCt.	Baso-file pCt.	Lymfo-cyter pCt.	Mono-cyter pCt.	Diameter mindste	Diameter største	Diameter middel
28/9	1,75	22,00	0,75	69,25	6,25	5,25	8,25	7,35
29/9	0,00	37,75	0,25	57,75	4,25	—	—	—

Dato	Eosino-file pCt.	Amfo-file pCt.	Baso-file pCt.	Lymfo-cyter pCt.	Mono-cyter pCt.	Diameter mindste	Diameter største	Diameter middel
30/9	3,25	29,00	0,00	61,00	6,75	4,50	8,25	7,09
2/10	6,25	21,50	0,25	68,75	3,25	—	—	—
3/10	11,00	20,75	0,00	67,00	1,25	—	—	—
4/10	12,75	22,75	0,00	63,25	1,25	4,50	9,00	7,11
5/10	11,25	16,25	0,00	71,50	1,00	—	—	—
6/10	13,75	18,25	0,50	64,75	2,75	4,50	9,00	8,09
7/10	15,00	15,50	0,25	68,25	1,00	—	—	—
8/10	10,25	16,00	0,25	69,00	4,50	5,25	9,00	8,70
9/10	15,75	16,00	0,25	62,75	4,75	—	—	—
10/10	9,75	26,50	0,50	68,50	4,75	5,25	8,25	7,67
11/10	9,00	21,00	0,00	64,25	5,75	—	—	—

D. 28/9 findes: let anisocytose. Isochromi. Kun faa polychromatiske celler.
Vitalfarvelige: 1 %.
Arneth: 11 % mononukleære og 89 % polynukleære.

D. 30/9 — mere udtalt anisocytose og polychromasi. Enkelte normoblaster. Enkelte *Norris-Lebedeff-Faahræus'ske* celler.
Vitalfarvelige: 3,5 %.

D. 4/10. — udtalt anisocytose og endel polychromatiske macrocyter. Talrige normoblaster. Endel *Norris-Lebedeff-Faahræus'ske* celler.
Vitalfarvelige: 7,0 %.

D. 6/10 — som 4/10.
Vitalfarvelige: 16,5 %.

D. 8/10 — Polychromasien er tiltaget betydeligt. Enkelte normablaster. Mindre *N.-L.-F.'ske* celler.
Vitalfarvelige: 23,5 %.

D. 11/10 — Anisocytosen og polychromasien aftaget en del. Ingen normoblaster. Ingen *N.-L.-F.'ske* celler.
Vitalfarvelige: 16,5 %.

D. 23/10 foretoges en efterundersøgelse, efter at dyret har været fri for injektioner i 12 Dage, og jeg finder følgende:
Chromocyter: 5673000.
Hb. %: 64.

Index color: 0,56 (0,89).
Leukocyter: 10540.
Middeldiam.: 6,78.
Største diam.: 9,75.
Mindste diam.: 4,50.
Vitalfarv.: 18,5 %.
Lymfocyter: 54,25.
Monocyter: 8,75.
Eosinofile: 3,75.
Basofile: 0,75.
Amfofile: 32,50.

Resumé: Ved hjælp af daglige injektioner af Bothriotoxin 2, de første 4 dage 0,5 cm³ af standard 5, de følgende 9 dage 1 cm³ af standard 5, fremkaldes en forbigaaende, hæmolytisk, hyperchrom, makrocytotisk anæmi.

Chromocyttallet faldt fra 4983000, efter en forbigaaende lille stigning, til 3230000, men steg trods fortsat injektion til 5013000.

Hæmoglobinet faldt fra 69 % til 51 %, men steg atter til 60 %.

Index color. reduct. steg fra 1,00 til 1,13, men faldt saa til 0,87.

Der fandtes endel polychromatiske macrocyter (9 μ) og udtalt polychromasi, og de vitalfarvelige steg fra 1 % til 23,5 %, for senere at falde til 16,5 %. Desuden fandtes, som tegn paa den intravaskulære hæmolyse, en del *Norris-Lebedeff-Faahræus*-ske celler.

Leukocyterne faldt fra 13120 til 4440, men steg igen til 12460. De eosinofile celler steg fra 1,75 % til 15,75 %.

12 dage efter injektionernes ophør finder man, som et udtryk for en hypergeneration, et forhøjet chromocyttal, et nedsat hæmoglobintal og en formindsket index color.

Tabel IX.

Kanin 84, sort bastard, han. *Bothriocephalin.*

Dato	Dosis	Chromocyter	Hb. pCt.	Index color	Leukocyter	Lymfocyter pCt.	Middeldiameter
3/10	0,5 cm³ (st. 5)	5534000	85	0,77 (1,00)	11000	61,50	6,99
4/10	1,0 —	5830000	87	0,74 (0,96)	13130	—	—
5/10	1,0 — (st. 6)	6231000	91	0,73 (0,95)	16700	56,75	6,43

Dato	Dosis	Chromo-cyter	Hb. pCt.	Index color	Leuko-cyter	Lymfo-cyter pCt.	Middel-diameter
6/10	1,0 — (st. 7)	5712000	86	0,75 (0,97)	—	—	—
7/10	1,0 — (st. 8)	5630000	87	0,77 (1,00)	14610	57,25	—
8/10	1,0 — (st. 9)	5321000	84	0,79 (1,03)	18270	52,75	6,78
9/10	1,0 — (st. 10)	5555000	86	0,77 (1,00)	15680	—	—
10/10	1,0 — (st. 11)	5105000	81	0,79 (1,03)	12310	56,00	6,34
11/10	1,0 — (st. 12)	5453000	84	0,77 (1,00)	—	—	—
12/10	1,0 — (st. 13)	5230000	85	0,81 (1,05)	11110	63,75	—
13/10	2,0 —	5665000	87	0,77 (1,00)	13990		—
14/10	2,0 — (st. 14)	5325000	86	0,80 (1,04)	—	—	6,58
15/10	0,0 —	5567000	88	0,79 (1,03)	16320	61,75	—
16/10	0,0 —	5900000	89	0,75 (0,97)	14730	—	—

Forsøget opgives grundet paa mangel af bothriocephalin. — Nedenstaaende tabel angiver forskydningen mellem de forskellige leukocytformer og resultaterne af mikrometrien.

Tabel X.

Dato	Eosino-file pCt.	Amfo-file pCt.	Baso-file pCt.	Lymfo-cyter pCt.	Mono-cyter pCt.	Diameter mindste	Diameter største	Diameter middel
3/10	1,25	31,25	0,75	61,50	5,25	6,00	7,50	6,99
5/10	0,75	32,00	0,75	56,75	3,75	5,25	8,25	6,43
7/10	2,25	35,75	0,25	57,25	4,50	—	—	—
8/10	4,75	37,25	0,00	52,75	5,25	5,25	8,25	6,78
10/10	3,25	34,25	0,75	56,00	5,75	5,25	8,25	6,34
12/10	3,50	29,25	0,25	63,75	3,50			
14/10						5,25	8,25	6,58
15/10	2,75	31,00	0,25	61,75	4,25		—	—

D. 3/10 findes: Isocytose og isochromi. Ingen normoblaster. *Vitalfarvelige: 0,5 %.*

D. 5/10 let anisocytose, let polychromasi og en enkelt normoblast.

Vitalfarvelige: 3,5 %.

D. 8/10 findes: som 5/10.

D. 12/10 — let anisocytose og polychromasi, enkelte normoblaster.

Vitalfarvelige: 4 %.

D. 16/10 som 12/10.

Resumé: Ved daglige injektioner af Bothriocephalin i stigende doser fremkaldes ingen særlige forandringer af blodet udover en forøget tilgrundegaaen af chromocyterne, en tilgrundegaaen som organismen til fulde er i stand til at kompensere ved hjælp af regeneration (polychromasi og forøgelse af vitalfarvelige og optræden af normoblaster).

Tabel XI.

Kanin 85, belgisk hare, han. *Bothriocephalin.*

Dato	Dosis	Chromocyter	Hb. pCt.	Index color	Leukocyter	Lymfocyter pCt.	Middeldiameter
3/10	0,5 cm³ (st. 5)	5310000	82	0,77 (1,00)	9830	58,75	7,66
4/10	1,0 — (st. 5)	5632000	84	0,74 (0,96)	13120	55,00	—
5/10	1,0 — (st. 6)	5240000	80	0,76 (0,99)	12610	52,75	—
6/10	1,0 — (st. 7)	4832000	72	0,74 (0,96)	10370	40,00	7,63
7/10	1,0 — (st. 8)	4500000	69	0,77 (1,00)	9700	—	—
8/10	1,0 — (st. 9)	4323000	68	0,79 (1,03)	6990	65,75	—
9/10	1,0 — (st. 10)	4638000	71	0,76 (0,99)	8000	66,25	7,21
11/10	1,0 — (st. 11)	5132000	74	0,72 (0,94)	10230	—	—
12/10	1,0 — (st. 12)	5230000	75	0,71 (0,92)	9980	68,75	—
13/10	1,0 — (st. 13)	4989000	73	0,73 (0,95)	—	—	—
14/10	2,0 — (st. 13)	5010000	75	0,75 (0,97)	10230	71,00	7,54
15/10	0,0 —	5345000	77	0,72 (0,94)	11300	67,25	—

Dette forsøg maa ogsaa opgives, da man ikke raader over mere bothriocephalin. Følgende tabel giver oplysninger om leukocytfordelingen og chromocytmikrometrien.

Tabel XII.

Dato	Eosinofile pCt.	Amfofile pCt.	Basofile pCt.	Lymfocyter pCt.	Monocyter pCt.	Diameter mindste	Diameter største	Diameter middel
3/10	0,25	34,25	0,00	58,75	6,75	6,00	8,25	7,66
4/10	0,00	35,00	1,75	55,00	8,25	—	—	—
5/10	1,75	39,00	0,25	52,75	6,25	—	—	—
6/10	2,75	51,75	1,25	40,00	4,25	5,25	8,25	7,63
8/10	4,25	25,50	0,75	65,75	4,25	—	—	—
9/10	5,25	24,25	0,50	66,25	3,75	4,50	8,25	7,21
12/10	4,50	22,50	0,00	68,75	4,25	—	—	—
14/10	3,25	20,75	0,50	71,00	4,50	5,25	8,25	7,54
15/10	3,75	23,75	0,50	67,25	4,75	—	—	—

Resumé: Udover en lettere nedsættelse af chromocytværdien, fald af hæmoglobinværdien, og eosinofili og tegn paa livlig regeneration — polychromasi og normoblastose — opnaas ikke større effekt hos denne kanin, trods daglige injektioner af bothriocephalin i stigende doser, end hos den foregaaende.

For at forsøge, om de to slutdoser af bothriocephalin i forsøg 84 og forsøg 85, henholdsvis 2 cm³ standard 14 og 2 cm³ standard 13, overhovedet virker toxisk paa en ikke tidligere injiceret kanin, anstilles følgende forsøg:

Tabel XIII.

Kanin 87, dansk landkanin, han. *Bothriocephalin* stand. 14.

Dato	Dosis	Chromocyter	Hb. pCt.	Index color	Leukocyter	Lymfocyter pCt.
18/10	2 cm³	5612000	97	0,78 (1,00)	8930	57,75

Lige efter injectionen bliver dyret uroligt, faar hivende respiration, men retter sig dog ret hurtigt igen. Sidder dog sammenkrøbet hele dagen uden at bryde sig om æden, og næste morgen findes dyret død. — Udover kraftig dilatation af splanchnicusgebetet ses intet abnormt ved sectionen.

Tabel XIV.

Kanin 88, harekanin, han. *Bothriocephalin* stand. 13.

Dato	Dosis	Chromocyter	Hb. pCt.	Index color	Leukocyter	Lymfocyter pCt.
18/10	2 cm³	6251000	92	0,74 (1,00)	11010	—

Lige i tilslutning til injektionen bliver dyret fuldstændig vild, drejer sig rundt paa bordet, kaster sig om paa siden og anfaldes af kloniske kramper. Efter ca ½ minut dør dyret grundet paa respirationsparalyse.

Sectionen viser, foruden et acut lungeødem, en voldsom dilatation af karrene i tarmkanalen.

Resumé: Ved injektion af Bothriocephalin — 2 cm³ standard 14 — fremkaldes en øjeblikkelig intoxication af dyret, men dette forbliver dog i live i hvert tilfælde 12 timer efter injektionen, og findes saa dødt, da man atter tilser det 24 timer efter injektionen.

Ved injektion af Bothriocephalin — 2 cm³ standard 13 — fremkaldes en acut intoxacation, som i løbet af ganske kort tid — ca. ½ minut — medfører døden.

Altsaa var disse to doser toxin, som i de to foregaaende tilfælde ikke fremkaldte nogen reaktion hos de to forsøgsdyr, absolut dræbende. Disse fire kaniner var alle ca. 16 maaneder gamle.

Skal vi nu resumere disse forsøg med extracter og præcipitater af dibothriocephalus latus, naar vi til følgende resultater:

Bothriotoxin 1 virkede ikke hæmolytisk in vitro.

Bothriotoxin 2 fremkaldte i et enkelt forsøg spor af hæmolyse og

Bothriocephalin fremkaldte ligeledes i et enkelt forsøg spor af hæmolyse.

Ved forsøg paa kaniner fremkom følgende resultater:

Ved daglige intravenøse injektioner af *Bothriotoxin 1* paa kanin 80, de tre første dage 0,5 cm³ af standard 5 og de næstfølgende 12 dage 1 cm³ af standard 5, fremkaldtes først 12. og 13. forsøgsdag et tydeligt fald af chromocyttallet samtidig med en forringelse af hæmoglobinværdien. Index colorimetricus steg over normen, idet den viste en stigning fra 0,70 (1,00) til 1,10 (1,57), men den faldt dog atter igen, selvom den stadig laa over normen.

Spørger vi nu, om dette er relle forskydninger, maa svaret blive bekræftende. Thi under forsøget optræder usvigelige tegn

paa en tilgrundegaaen af chromocyter, der optræder nemlig en del *Norris-Lebedeff-Faahræus'ske* celler, og desuden viser blodet alle tegn paa en stærkt forøget regeneration. Det vil nemlig, som vi tidligere har set, være naturligt at betragte vitalfarvelighed og polychromasi som de sikreste tegn paa en livlig, forceret regeneration, naar det som her drejer sig om intravasale chromocyter. Det vil desuden sige, at knoglemarven er tvunget til at sende sine yngre og yngste tropper i ildlinien, idet chromocyterne ikke faar tid til at modnes færdigt i marven, men allerede i en ung alder sendes ud i blodbanen. Og som et sidste og afgørende bevis finder vi unge kærneholdige chromocyter, fortrinsvis normoblaster, men ogsaa disses plasmabasofile forstadier, chromogonier, i det perifere blod.

Der maa altsaa være sket et betydeligt henfald af chromocyter, men knoglemarven er altsaa hos dette dyr i stand til at regenerere ligesaa hurtigt, som henfaldet sker, kun nogle enkelte dage kniber det for marven at regenerere ligesaa hurtigt: vi faar en nedsat chromocytværdi.

Under forsøget optræder enkelte hyperchrome macrocyter, men ellers er regenerationen overvejende microcytotisk, og svarende hertil synker ogsaa middeldiameteren temporært fra 7,25 til 6,20, men stiger atter igen til 7,31.

Med hensyn til leukocyternes kvantitative forhold skete intet særligt, derimod fremkom enkelte forskydninger i det kvalitative forhold. Saaledes forøgedes antallet af de eosinofile leukocyter fra 2,75 % til 7,25 %, men antallet aftog dog senere til 5.25 %.

Anderledes stiller forholdet sig med kanin 81. Her fremkaldte daglige injektioner af samme toxin, men i stigende doser, en hæmolytisk, hyperchrom, megalocytær, leukopenisk anæmi.

Chromocyttallet faldt fra 5480000 til 1231000, efter at der dagen efter første injektion var kommet en lille forøgelse af chromocyttallet. En saadan lille stigning af chromocyttallet forekommer saa hyppigt i disse forsøg, at det maa bero paa mere end tilfældigheder. Vi maa derfor tænke os, at begyndelsesdosis af toxinet virker mere irritativt end toxisk paa marven, og derfor vil der fra denne blive sendt unge, umodne chromocyter ud

i blodet. Et bevis paa denne paastands rigtighed finder vi ogsaa i forøgelsen af vitalfarvelige chromocyter og optræden af polychrome celler.

Som tegn paa en intravaskulær hæmolyse findes tiltagende mængder af *Norris-Lebedeff-Faahræus'ske* celler.

Hæmoglobinværdien aftog, ligeledes efter en lille forbigaaende stigning, fra 80 % til 39 %, men denne aftagen var ikke forholdsmæssig saa stærk som chromocytfaldet, og index colorimetricus steg derfor ogsaa fra 0,73 (1,00) til 1,56 (2,14).

Regenerationen var i dette tilfælde først ren normoblastisk, men blev snart typisk megaloblastisk, hvorfor middeldiameteren ogsaa steg fra 7,55 til 8,09, og enkelte gange under forsøget har middeldiameteren endog naaet 8,97.

Som et yderligere tegn paa en myelotoxicose opstaar en leukopeni, idet leukocyttallet falder fra 11760 til 3890, samtidig med en aftagen af de amfofile leukocyter og tiltagende relativ lymfocytose. De eosinofile leukocyter steg forbigaaende fra 3,75 % til 9,25 %, men falder saa igen til 1 %.

Ved sectionen paavistes intet makroskopisk abnormt udover hyperthrofi af medulla oss. rubr., som indeholdt talrige normo- og megaloblaster og chromogonier.

Ved injektion af *Bothriotoxin 2* paa kanin 83, de første fire dage 0,5 cm³ af standard 5, de følgende 9 dage 1 cm³ af standard 5, fremkaldte jeg en forbigaaende, atypisk anæmi.

Chromocyttallet faldt, efter en forbigaaende lille stigning, fra 4983000 til 3230000, men steg saa, tiltrods for stadige injektioner, til 5013000. At det ogsaa i dette tilfælde drejer sig om en hæmolytisk anæmi, viser optræden af *Norris-Lebedeff-Faahræus'ske* celler. Hæmoglobinværdien faldt ogsaa fra 69 til 51 %, men steg saa igen til 60 %. Sammenfaldende hermed steg index colorimetricus fra 0,69 (1,00) til 0,78 (1,13), men faldt saa til 0,60 (0,87).

Som det fremgaar af middeldiametersvingningerne, var regenerationen overvejende normoblastisk, men paa et givet tidspunkt optræder dog ogsaa en del hyperchrome makrocyter.

Som tegn paa en toxisk virkning paa det granulopotente system faldt leukocyttallet fra 13120 til 4440, men senere steg leu-

kocyttallet atter til 12460. Samtidig med leukopenien opstod en relativ lymfocytose, idet der udviklede sig en betydelig amfopeni, derimod tiltog de eosinofile celler fra 1,75 % til 15,75 %, for dog senere i forsøget at reduceres til 9,00 %.

12 dage efter sidste injektion har jeg atter foretaget en blodundersøgelse og finder her, som tegn paa en hyperregeneration fra knoglemarvens side, et forhøjet chromocyttal – 5673000 –, let forringet hæmoglobinværdi – 64 % – og deraf følgende lav index colorimetricus (0,86 (0,89)).

Ved intravenøse injektioner af *Bothriotoxin* 2 i stigende doser lykkedes det derimod for mig at fremkalde en typisk hyperchrom, hæmolytisk, megalocytær, leukopenisk anæmi hos kanin 82.

Chromocyttallet faldt nemlig fra 5142000 til 2395000, og som tegn paa en livlig intravaskulær hæmolyse optraadte talrige *Norris-Lebedeff-Faahræus'ske* celler. Hæmoglobinværdien faldt fra 65 % til 51 %, samtidig med at index colorimetricus steg fra 0,63 (1,00) til 1,06 (1,68). — Under forsøget fremkom sikre tegn paa en livlig regeneration, idet de vitalfarvelige cellers antal steg fra 1 % til 36 %, og samtidig hermed tiltog antallet af polychrome celler betydeligt. Denne regeneration var i begyndelsen normoblastisk, men blev snart overvejende megaloblastisk, hvorfor middeldiameteren ogsaa steg fra 7,01 til 8,12.

Leukocyttallet faldt fra 6450 til 3330, og samtidig opstaar en relativ lymfocytose. De eosinofile celler forøgedes fra 0,25 % til 11,25 %, altsaa baade absolut og relativt.

Ved sectionen paavistes et acut lungeødem samt en hæmorrhagisk diathese, idet der baade fandtes petecchier under endocard og under pleura. Der fandtes desuden stærk dilatation af splanchnicus-karomraadet og en udtalt hyperthrofi af medulla oss. rub. Alt tyder paa, at dette dyr ikke er gaaet tilgrunde af sin anæmi, men derimod død som følge af et anafylaktisk anfald.

Vi gaar nu over til at betragte resultaterne, der er fremkommet ved at injicere *Bothriocephalin* intravenøst paa 4 kaniner.

Ved injektion af *Bothriocephalin* i stigende doser paa kanin 84 fremkaldes en tilgrundegaaen af chromocyter hos dette dyr, men denne tilgrundegaaen er ikke større, end at knoglemarven

er i stand til at erstatte disse tilgrundegaaede celler, idet chromocyttallet, udover ret smaa oskillationer, holder sig nogenlunde konstant. Hæmoglobinværdien viser ligeledes smaa svingninger omkring begyndelsesværdien, og index colorimetricus viser lignende svingningstendenser. — Regenerationen er i dette tilfælde ren normoblastisk, og middeldiameteren falder derfor ogsaa fra 6.99 til 6,34. Leukocyttallet viser en stigning fra 11000 til 14730, og samtidig hermed forøges de eosinofile leukocytter fra 1,25 % til 4,75 % for dog atter at reduceres til 2,75 %, men ellers sker der ingen særlig forskydning i det kvalitative leukocytbillede.

Ved daglige injektioner med stigende doser af *Bothriocephalin* paa kanin 85, fremkom i virkeligheden samme billede som i det foregaaende forsøg. Chromocyterne viser ogsaa i dette tilfælde en forbigaaende reduktion, idet der opstaar et fald fra 5310000 til 4323000, og samtidig hermed falder hæmoglobinværdien fra 82 % til 68 %. Men begge værdier, baade chromocyttallet og hæmoglobinværdien, stiger igen, respektivt til 5345000 og 72 %. Index colorimetricus holder sig det meste af tiden under 1. Regenerationen er absolut normoblastisk. Leukocyttallet frembød uregelmæssige svingninger, derimod steg antallet af de eosinofile celler fra 0,25 til 5,25 %, men aftog igen til 3,75 %. Forsøget maa desværre opgives grundet paa manglende injektionsmateriale.

Da jeg ønskede at se, hvorledes to andre dyr af samme kuld reagerer paa en enkeltdosis, der er lig med slutdosis, henholdsvis hos kanin 84 og 85, injicerer jeg 2 cm^3 standard 14 paa kanin 87 og 2 cm^3 standard 13 paa kanin 88. Kanin 88 faar i direkte tilslutning til injektionen et chok, faar kloniske kramper og dør af respirationsparalyse ca. ½ minut efter injektionen.

Kanin 87 faar ogsaa alle tegn paa en acut, svær intoxication efter injektionen i form af uro og hivende respiration, men retter sig tilsyneladende igen. Men 24 timer efter injektionen findes dyret død i sit bur.

Heraf mener jeg mig berettiget til at slutte, at 2 cm^3 standard 13 og 14 er absolut dødelig dosis. Ikke destomindre var injektion af samme dosis paa kaninerne 84 og 85 uden paaviselig effekt. Denne forskel synes enten at bero paa en eventuel antistofdan-

nelse eller en opøven af organismens afgiftende evner hos de to kaniner, 84 og 85. En sidste mulighed kan være en forskellig modtagelighed eller reaktionsevne hos de forskellige dyr.

I hoslagte skema er opført resultaterne af de forsøg, som er udført med *Bothriotoxin 1* og *2*, samt *Bothriocephalin*.

Heraf ser man, at alle fraktioner virker hæmolytisk in vivo, og at *Bothriotoxin 1* og *2* er i stand til at fremkalde en typisk, hæmolytisk, hyperchrom, megalocytær, leukopenisk anæmi. Derimod lykkes det ikke at fremkalde en saadan anæmi ved injektion af *Bothriocephalin*, selv ikke ved anvendelse af stigende doser.

Som tidligere paavist af *Becker*, indeholder bothriocephalus latus altid myriader af bacterium coli. Nu er det spørgsmaalet, om man tør betragte disse »bothriocephalus-anæmier« som rene bothriocephalus-anæmier, thi ved indholdet af colibaciller vil der jo ogsaa extraheres endotoxiner af disse. At afgøre dette forhold er umuligt af de foreliggende resultater, men at bothriocephalus indeholder stoffer, som kan udøve en virkning paa de bloddannende organer, viser den typiske eosinofili, idet en saadan altid mangler i de rene coli-endotoxin-forsøg.

Tabel XV.

Bothriotoxin 1	Anæmi	Hæmolyse	Hyperchromi	Megalocytose	Leukopeni	relativ Lymfocytose	Eosinofili
jævn dosis.							
Kanin 80	(+)	+	+	÷	÷	+	+
stigende dosis.							
Kanin 81	+	+	+	+	+	+	+
Bothriotoxin 2 jævn dosis.	forbigaaende						
Kanin 83		+	÷	÷	+	÷	+
stigende dosis.							
Kanin 82	+	+	+	+	+	+	+

Bothriocephalin	Anæmi	Hæmolyse	Hyperchromi	Megalocytose	Leukopeni	relativ Lymfocytose	Eosinofili
stigende dosis. Kanin 84	÷	+	÷	÷	÷	÷	+
stigende dosis. Kanin 85	forbigaaende	+	÷	÷	forbigaaende	forbigaaende	+

FORSØG MED INJEKTION AF AUTOLYSAT AF BACTERIUM PNEUMONIÆ FRIEDLÆNDERI

Til disse forsøg er anvendt 4 kaniner, nemlig nrr. 13, 14, 15 og 16. Resultaterne af disse forsøg ses af hosstaaende forsøgstabeller:

Tabel XVI.

Kanin 13, harekanin, han. *Friedlænderbacil-Autolysat.*

Dato	Dosis	Chromocyter	Hb. pCt.	Index color	Leukocyter	Lymfocyter pCt.	Middeldiameter
1/12	0,25 cm³ (st. 5)	5660000	84	0,74 (1,00)	7400	63,50	7,01
2/12	0,25 — (st. 5)	5880000	85	0,72 (0,97)	10900	59,00	—
3/12	0,50 — (st. 5)	5630000	83	0,73 (0,99)	13640	49,25	6,78
4/12	0,50 — (st. 5)	5310000	80	0,75 (1,01)	11750	—	—
5/12	1,00 — (st. 5)	4361000	76	0,87 (1,18)	16110	58,25	—
6/12	1,50 — (st. 5)	4600000	78	0,85 (1,15)	14930	66,50	7,11
7/12	1,00 — (st. 6)	4391000	74	0,84 (1,14)	11110	67,75	—
8/12	1,00 — (st. 7)	3392000	56	0,82 (1,11)	8910	69,25	7,35
9/12	1,00 — (st. 8)	3512000	54	0,77 (1,04)	7340	75,75	—
10/12	1,00 — (st. 9)	2231000	36	0,80 (1,08)	5870	79,00	—
11/12	1,00 — (st. 10)	1700000	28	0,82 (1,11)	4780	85,75	7,67
12/12	1,00 — (st. 11)	1951000	33	0,85 (1,15)	5210	89,75	—
13/12	1,00 — (st. 12)	1500000	29	0,97 (1,31)	3190	86,25	8,46

14/12 findes dyret dødt ved morgenfodringen.

Om svingninger i leukocytsammensætningen og diametrien af chromocyterne findes oplysninger i nedenstaaende

Tabel XVII.

Dato	Eosinofile pCt.	Amfofile pCt.	Basofile pCt.	Lymfocyter pCt.	Monocyter pCt.	Diameter mindste	Diameter største	Diameter middel
1/12	2,25	29,75	0,25	63,50	4,25	6,00	8,25	7,01
2/12	0,50	38,00	0,00	59,00	2,50	—	—	—

Dato	Eosino-file pCt.	Amfo-file pCt.	Baso-file pCt.	Lymfo-cyter pCt.	Mono-cyter pCt.	Diameter mindste	Diameter største	Diameter middel
3/12	0,25	47,75	0,50	49,25	2,25	5,25	8,25	6,78
5/12	0,75	36,50	0,25	58,25	4,25	—	—	—
6/12	1,25	27,00	0,25	66,50	5,00	4,50	8,25	7,11
7/12	0,75	28,75	0,50	67,75	2,25	—	—	—
8/12	0,25	29,00	0,25	69,25	1,25	3,00	9,75	7,35
9/12	0,00	23,50	0,00	75,75	0,75	—	—	—
10/12	0,25	19,25	0,25	79,00	1,25	—	—	—
11/12	0,75	9,25	1,50	85,75	2,75	3,00	12,00	7,67
12/12	0,25	8,25	0,25	89,75	1,25	—	—	—
13/12	0,00	12,00	0,50	86,25	1,25	2,25	13,50	8,46

D. 1/12 findes: Isocytose og isochromi, kun enkelte polychromatiske celler. Ingen normoblaster.
Vitalfarvelige: 2,5 %.

D. 6/12 — talrige polychromatiske celler, en del normoblaster.
Vitalfarvelige: 11,5 %.

D. 8/12 — Anisocytose, udtalt polychromasi, en del normoblaster, typiske megalocyter, megaloblaster og og chromogonier. — Der findes en del *Norris-Lebedeff-Faahræus'ske* celler.
Vitalfarvelige 21,0 %.

D. 10/12 — betydelig anisocytose og polychromasi. Talrige megalocyter, megaloblaster, de fleste polychrome. — Talrige *N.-L.-F.'ske* celler.

D. 13/12 — Billedet ret uforandret.
Vitalfarvelige: 19,50 %.

D. 14/12: *Section:* En del klar vædske i peritonealrummet, peritoneum spejlende uden petecchier. Hepar lys, med tydelig tegning af acini. Lien meget mørk, af naturlig størrelse. Renes lyse, med lidt udvisket tegning. Kapslen ikke adhærent. Ventrikelindholdet reagerer surt overfor kongopapir.
I pleurarummet findes en del klar vædske, under pleura viscerale en del smaa petecchier. Ingen pneumoniske foci i lungerne. I pericardhulen forøget vædske. Cor blegt, slapt. Under endocard enkelte petecchier. Rød, blød marv i tibiæ og femora.

Mikroskopi: Marven i tibiæ er saa langt overvejende chromoblastisk. Der findes talrige normoblaster, megaloblaster og chromogonier. Blandt disse smaaøer af myeloidt væv, bestaaende af amfofile myelocyter og leukocyter. En del hæmosiderose.

I milten ses en del normo- og megaloblaster, myelocyter og leukocyter i hobe i pulpa, saa at man maa antage en extramedullær chromo- og myelopoïese her i pulpa. Desuden ses større og mindre aflejringer af hæmoglobin (grønt-farvede masser ved anvendelse af min panoptiske farvemethode) og hæmosiderin.

I hepar en del fedt, og enkelte steder en del normo- og megaloblaster i støre hobe i karrene. Adventielt ses hist og her smaahobe af myelo- og leukocyter. En del hæmosiderose. I nyrerne ses ganske fintkornet fedtindlejring i tubuli contorti og enkelte steder hæmosiderose.

Resumé: Ved daglige injektioner med stigende doser af *Friedlænder-Bacil- autolysat* fremkaldes paa en kanin en hæmolytisk, hæmotoxisk, myelotoxisk, hyperchrom, megalocytær anæmi. Samtidig optraadte en udtalt leukopeni med relativ lymfocytose og eosinopeni.

Chromocyttallet faldt fra 5660000 til 1500000.

Hæmoglobinværdien faldt fra 84 til 29 %.

Index color. reduct. steg, efter et lille fald de første dage, fra 1,00 til 1,31.

Middeldiameteren faldt først fra 7,01 til 6,78 og steg saa til 8.46. Mindste diameter faldt fra 6,00 til 2,25. Største diameter steg fra 8,25 til 13,50.

Vitalfarvelige steg fra 2,5 til 19,50 %.

Leukocyttallet faldt, efter en forbigaaende stigning, fra 7400 til 3190. Samtidig steg lymfocytværdien fra 63,50 % til 86,25 %. Der paavistes en udtalt eosinopeni og monocytopeni.

I blodet paavistes først en del polychromatiske celler og normoblaster og senere typiske megalocyter og megaloblaster.

Som yderligere tegn paa den intravaskulære hæmolyse fandtes talrige *Norris-Lebedeff-Faahræus'ske* celler.

Mikroskopisk paavistes chromoblastisk knoglemarv og chromo- og myelopoïese i milt og lever. Desuden fandtes udtalt hæmosiderose i lever, milt, knoglemarv og nyrer.

Tabel XVIII.

Kanin 14, harekanin, han. *Friedlænderbacil-Autolysat.*

Dato	Dosis	Chromo-cyter	Hb. pCt.	Index color	Leuko-cyter	Lymfo-cyter pCt.	Middel-diameter
11/12	0,25 cm³ (st. 5)	5554000	86	0,77 (1,00)	12310	57,50	7,45
12/12	0,25 — (st. 5)	5943000	88	0,74 (0,96)	16310	—	—
13/12	0,50 — (st. 5)	5671000	86	0,76 (0,99)	14390	61,25	—
14/12	1,00 — (st. 5)	4915000	83	0,85 (1,10)	11000	82,00	—
15/12	1,00 — (st. 6)	4490000	73	0,81 (1,05)	8870	87,75	7,43
16/12	1,00 — (st. 7)	3695000	55	0,74 (0,96)	6350	91,75	—
17/12	1,00 — (st. 8)	3026000	61	1,00 (1,30)	3480	87,75	—
18/12	1,00 — (st. 9)	2593000	70	1,35 (1,75)	4790	93,50	8,31
19/12	1,00 — (st. 10)	1893000	49	1,29 (1,60)	5600	90,00	—
20/12	2,00 — (st. 10)	2139000	53	1,23 (1,60)	7650	85,75	8,01
21/12	3,00 — (st. 10)	1857000	49	1,32 (1,71)	6660	92,25	—
22/12	0,00 —	983000	33	1,65 (2,14)	4790	96,50	—

23/12 Dyret er fundet dødt ved aftenfodringen.

Forskydningerne mellem leukocyterne indbyrdes og mikrometri-resultaterne fremgaar af følgende

Tabel XIX.

Dato	Eosino-file pCt.	Amfo-file pCt.	Baso-file pCt.	Lymfo-cyter pCt.	Mono-cyter pCt.	Diameter mindste	Diameter største	Diameter middel
11/12	2,75	32,75	0,25	57,50	6,75	5,25	8,25	7,45
13/12	1,75	31,75	0,50	61,25	4,75	—	—	—
14/12	0,50	15,25	0,00	82,00	2,25		—	—
15/12	0,25	10,25	0,25	87,75	1,25	4,50	8,25	7,43
16/12	0,00	7,50	0,00	91,75	0,75	—	—	—
17/12	0,75	10,25	0,00	87,75	1,25	—	—	—
18/12	0,25	5,25	0,25	93,50	0,75	3,00	13,50	8,31
19/12	0,00	9,50	0,00	90,00	0,50	—	—	—
20/12	0,00	12,75	0,25	85,75	1,25	2,25	14,25	8,01
21/12	0,25	5,75	0,00	92,25	1,75	—	—	—
22/12	0,00	3,50	0,00	96,50	0,00	—	—	—

D. 11/12 findes: enkelte smaa chromocyter. Isochromi, ingen polychromatiske celler eller normoblaster.
Vitalfarvelige: 0,5 %.

D. 13/12 — udtalt polychromasi, en del normoblaster.
Vitalfarvelige: 11 %.

D. 15/12 — stadig udtalt polychromasi, kun enkelte normoblaster.
Vitalfarvelige: 16,5 %.

D. 17/12 — udtalt polychromasi. En del typiske megalocyter, overvejende polychrome, og enkelte, men typiske megaloblaster. Enkelte chromogonier. En del *Norris-Lebedeff-Faahræus'ske* celler.
Vitalfarvelige: 23,5 %.

D. 19/12 — udtalt polychromasi og anisochromi. Talrige megalocyter, en del megaloblaster, enkelte normoblaster og chromogonier.
Ret talrige *Norris-Lebedeff-Faahræus'ske* celler.
Vitalfarvelige: 19 %.

D. 21/12 — polychromasien i aftagen, stadig udtalt megalocytose og megaloblastose. Enkelte normoblaster.
En del *Norris-Lebedeff-Faahræus'ske* celler.
Vitalfarvelige: 13 %.

Da dyret ved en fejltagelse, straks om aftenen er bragt til destruktion, foreligger ingen section.

Resumé: Ved daglige intravenøse injektioner af *Friedlænder-bacil*-autolysat i stigende doser fremkaldtes en hæmolytisk, myelotoxisk, hyperchrom, megalocytær anæmi. Samtidig opstod en udtalt leukopeni, med relativ lymfocytose, eosinopeni og monocytopeni.

Chromocyttallet faldt, efter en lille stigning, fra 5554000 til 983000.

Hæmoglobinværdien faldt fra 86 til 33 %.

Index color. steg, efter et forbigaaende lille fald, fra 1,00 til 2,14.

Middeldiameteren steg fra 7,45 til 8,01. Mindste diameter faldt fra 5,25 til 2,25, største diameter steg fra 8,25 til 14,25.

Vitalfarvelige steg fra 0,5 til 23,5 %, men faldt atter til 13 %.

Leukocyttallet faldt fra 12310 til 4790. Lymfocytværdien steg fra 57,50 til 96,50. Samtidig paavistes en udtalt eosinopeni og monocytopeni.

Der paavistes først en stigning af polychromatiske celler, og senere normoblaster, megalocyter, megaloblaster og chromogonier.

Som yderligere tegn paa intravaskulær hæmolyse paavistes talrige *Norris-Lebedeff-Faahræus'ske* celler.

Tabel XX.

Kanin 15, harekanin, han. *Friedlænderbacil-Autolysat.*

Dato	Dosis	Chromo-cyter	Hb. pCt.	Index color	Leuko-cyter	Lymfo-cyter pCt.
27/12	0,25 cm³ (st. 5)	5613000	86	0,76 (1,00)	14300	66,75

Findes dødt ved aftenfodringen.

Section: intet abnormt paaviseligt, som kan forklare dødsaarsagen.

Tabel XXI.

Kanin 16, harekanin, han. *Friedlænderbacil-Autolysat.*

Dato	Dosis	Chromo-cyter	Hb. pCt.	Index color	Leuko-cyter	Lymfo-cyter pCt.
29/12	0,50 cm³ (st. 5)	6190000	92	0,74 (1,00)	11360	67,25

Findes dødt ved morgenfodringen.

Resumé: Af disse to forsøg ses, hvor forskellig tolerancen overfor toxinet er hos de forskellige dyr. Disse 4 kaniner, som er brugt som forsøgsdyr i denne række, er lige gamle og stammer fra samme kuld. Hos kanin 13 og kanin 14 fremkalder 0.25 cm³ toxin ved intravenøs injektion kun en irritation af medulla ossium, hvorimod samme dosis dræber kanin 15 i mindre end 12 timer. Til gengæld virker 0,50 cm³ toxin ikke dræbende paa kanin 16 i 12 timer, men dyret findes dødt 24 timer efter injektionen, og disse to kaniner vejede, efter døden, henholdsvis 2800 gram og 2300 gram.

Af disse, og talrige senere enstydende resultater, ses, at de forskellige dyr besidder en individuel forskellig tolerans overfor toxinet, et resultat som stemmer overens med tidligere undersøgeres.

Resultaterne af injektionsforsøgene med *Friedlænder*-bacilautolysat var følgende:

Ved daglige intravenøse injektioner med stigende dosis fremkaldes paa kanin 13 en typisk hæmolytisk, hyperchrom, megaloblastisk, leukopenisk anæmi.

Chromocyttallet reduceredes nemlig fra 5660000 til 1500000, og samtidig faldt hæmoglobinet fra 84 til 29 %. Index colorimetricus steg, efter et lille forbigaaende fald, fra 0,74 (1,00) til 0,97 (1,31). Regenerationen var i begyndelsen normoblastisk, men blev snart overvejende megaloblastisk, hvorfor middeldiameteren ogsaa, efter et forbigaaende fald de første dage, steg fra 7,01 til 8,46.

Leukocyttallet faldt, ligeledes efter en forbigaaende stigning, fra 7400 til 3190. Samtidig hermed opstod en relativ lymfocytose. Ved sektionen fandtes en udtalt anæmia organorum, vædskeansamling i de serøse hulrum, samt tegn paa en hæmorrhagisk diathese i form af petecchier under pleura og endocard. Desuden paavistes en smuk hyperthrofi af medulla oss. rubr.

Ved mikroskopi af knoglemarven viste denne sig at være overvejende chromoblastisk, idet den indeholdt talrige normoblaster, megaloblaster og chromogonier. Desuden paavistes en stærk hæmosiderose.

I lien fandtes saa mange normo- og megaloblaster, at man deraf maa formode en kompensatorisk extramedullær chromopoïese. Desuden paavistes ogsaa her dels hæmoglobin i fri tilstand og hæmosiderin. I hepar paavistes en del fedtinfiltration og desuden saa mange chromoblaster i hobe i karrene, at man ogsaa maa anse det for sandsynligt, at der her findes en extramedullær chromopoïese sted. Ved injektion — intravenøst — af stigende doser paa kanin 14 fremkaldes ligeledes en typisk hæmolytisk, hyperchrom, megaloblastisk, leukopenisk anæmi.

Chromocyttallet falder her fra 5554000 til 983000, og sam-

tidig hermed reduceres hæmoglobinet fra 86 til 33 %. Index colorimetricus stiger, efter et forbigaaende lille fald, fra 0,77 (1,00) til 1,65 (2,14). Regenerationen er ogsaa i dette tilfælde i begyndelsen normoblastisk, men bliver saa overvejende megaloblastisk. Middeldiameteren forøges derfor ogsaa fra 7,45 til 8,01.

Leukocyttallet reduceres, efter en lille forbigaaende stigning, fra 12310 til 4790, og samtidig opstaar en relativ lymfocytose.

Kanin 15 og 16 illustrerer atter den individuelle tolerans overfor toxinet.

Af nedenstaaende skema ses lettest de opnaaede resultater:

Tabel XXII.

Friedlænder-bacil-Autolysat.

Kanin nr.	Anæmi	Hæmolyse	Hyperchromi	Megalocytose	Leukopeni	Relativ Lymfocytose	Eosinofili
13.	+	+	+	+	+	+	÷
14.	+	+	+	+	+	+	÷
15. } 16. }	dør efter første injektion.						

FORSØG MED INJEKTION AF ENDOTOXIN FREMSTILLET AF ENTEROCOCCER

Hertil er anvendt 4 kaniner, nemlig nrr. 17, 18, 19 og 20. Af hosstaaende tabeller fremgaar de opnaaede resultater:

Tabel XXIII.

Kanin 19, hvid landkanin, han. *Enterococ*-endotoxin.

Dato	Dosis	Chromo-cyter	Hb. pCt.	Index color	Leuko-cyter	Lymfo-cyter pCt.	Middel-diameter
25/2	0,50 cm³ (st. 5)	6075000	95	0,79 (1,00)	9760	55,50	7,35
26/2	1,00 — (st. 5)	6539000	98	0,75 (0,95)	—	—	—
27/2	1,00 — (st. 6)	5750000	89	0,77 (0,97)	16320	51,00	7,12
28/2	1,00 — (st. 7)	5103000	76	0,75 (0,95)	—	—	—
1/3	1,00 — (st. 8)	4465000	74	0,83 (1,05)	12370	69,75	7,01
2/3	1,00 — (st. 9)	4000000	69	0,86 (1,09)	—	—	—
3/3	1,00 — (st. 10)	3195000	62	0,97 (1,23)	8380	67,75	7,26
4/3	2,00 — (st. 10)	2569000	47	0,92 (1,16)	—	—	—
5/3	er ørevenerne ikke passable mere, og store stykker af ørerne er mumificerede.						

Resultaterne af differentialtællingerne og mikrometrierne er opført i følgende

Tabel XXIV.

Dato	Eosino-file pCt.	Amfo-file pCt.	Baso-file pCt.	Lymfo-cyter pCt.	Mono-cyter pCt.	Diameter mindste	Diameter største	Diameter middel
25/2	3,75	34,00	0,00	55,50	6,75	5,25	8,25	7,35
27/2	4,00	39,25	0,50	51,00	5,25	4,50	8,25	7,12
1/3	2,25	23,00	0,75	69,75	4,25	4,50	9,00	7,01
3/3	2,25	26,00	0,25	67,75	3,75	3,75	10,50	7,26

D. 25/2 findes: isocytose og isochromi, enkelte svagt polychromatiske celler, ingen normoblaster.
Vitalfarvelige: 1,5 %.

D. 27/2 — en del polychromatiske celler og enkelte normoblaster.
Vitalfarvelige: 6,5 %.

D. 1/3 — polychromasien tiltaget, en del normoblaster og enkelte polychrome macrocyter. Enkelte *Norris-Lebedeff-Faahræus'ske* celler.
Vitalfarvelige: 8 %.

D. 3/3 — udtalt polychromasi og normoblastose. En del store (10—11 μ) polychromatiske macrocyter. Ingen megaloblaster eller chromogonier. En del *Norris-Lebedeff-Faahræus'ske* celler.
Vitalfarvelige: 13,5 %.

Resumé: Ved daglige intravenøse injektioner af *Enterococ*-endotoxin i stigende doser fremkaldes en hæmolytisk, hyperchrom, macrocytær anæmi. Grundet paa oblitererende phlebiter i ørerne maatte forsøget afbrydes. Men jeg havde dog i 8 dage bragt chromocyttallet ned fra 6075000 til 2569000, og hæmoglobinværdien fra 95 til 47 %. Samtidig var

Index color. først faldet fra 1,00 til 0,95 og derefter atter steget til 1,16.

Leukocyttallet steg fra 9760 til 16320 og faldt saa til 8330. Lymfocyterne viste maaske tendens til at tiltage, men tilvæksten var saa ringe, at jeg ikke tør fælde nogen sikker dom herom.

Derimod opstod en typisk anisocytose, idet mindste diameter faldt fra 5,25 til 3,75 og største diameter steg til 10,50 fra 8,25.

Som sikkert tegn paa intravaskulær hæmolyse optraadte en del *Norris-Lebedeff-Faahræus'ske* celler.

Tabel XXV.

Kanin 18, hvid landkanin, hun. *Enterococ*-endotoxin.

Dato	Dosis	Chromocyter	Hb. pCt.	Index color	Leukocyter	Lymfocyter pCt.	Middeldiameter
5/2	0,50 cm³ (st. 5)	5750000	81	0,70 (1,00)	15570	65,75	—
6/2	0,50 — (st. 5)	6135000	83	0,67 (0,96)	—	—	7,26

Dato	Dosis	Chromo-cyter	Hb. pCt.	Index color	Leuko-cyter	Lymfo-cyter pCt.	Middel-diameter
7/2	1,00 — (st. 5)	5820000	77	0,66 (0,94)	18920	—	—
8/2	1,00 — (st. 5)	5230000	71	0,68 (0,97)	—	—	—
10/2	1,00 — (st. 9)	4754000	66	0,69 (0,99)	21210	53,25	6,99
11/2	1,00 — (st. 7)	5105000	73	0,72 (1,03)	—	—	—
12/2	1,00 — (st. 8)	5301000	71	0,67 (0,96)	19870	43,25	—
13/2	2,00 — (st. 8)	4685000	68	0,72 (1,03)	16500	45,75	7,01
14/2	2,00 — (st. 9)	4358000	65	0,75 (1,07)	—	—	—
15/2	2,00 — (st. 10)	4972000	67	0,68 (0,97)	—	—	—
16/2	2,00 — (st. 10)	4353000	64	0,74 (1,06)	11750	51,25	—
17/2	2,00 — (st. 11)	5095000	71	0,70 (1,00)	—	—	—
18/2	2,00 — (st. 11)	4777000	66	0,69 (0,99)	9830	57,75	—
19/2	2,00 — (st. 12)	5313000	69	0,66 (0,94)	—	—	—
20/2	2,00 — (st. 13)	5000000	65	0,65 (0,93)	12710	45,25	—
21/2	—	5350000	67	0,63 (0,90)	—	—	—

og forsøget opgives.

Tabel XXVI.

Dato	Eosino-file pCt.	Amfo-file pCt.	Baso-file pCt.	Lymfo-cyter pCt.	Mono-cyter pCt.	Diameter mindste	Diameter største	Diameter middel
5/2	2,25	23,00	1,25	65,75	7,75	—	—	—
6/2						5,25	8,00	7,26
10/2	1,25	41,50	0,75	53,25	3,25	5,25	8,00	6,99
12/2	0,75	53,00	0,75	43,25	2,25			
13/2	0,00	45,75	0,25	53,25	0,75	4,50	8,00	7,01
16/2	1,25	37,00	2,75	51,25	7,75			
18/2	0,75	33,75	1,00	57,75	6,75			
20/2	1,25	42,75	2,00	45,25	8,75			

D. 5/2 findes: isocytose og isochromi, kun enkelte polychromatiske celler. Ingen normoblaster.
Vitalfarvelige: 1,5 %.

D. 7/2 — tiltagende polychromasi, enkelte normoblaster.

D. 10/2 — en del polychromatiske celler og normoblaster.
Vitalfarvelige: 5,5 %.

D. 13/2 — let anisocytose. Stadig en del polychromatiske celler og normoblaster.

D. 16/2 — billedet uforandret fra 13/2.
Vitalfarvelige: 8,5 %.

D. 18/2 — stadig let anisocytose, polychromasien i aftagen. Kun en enkelt normoblast.
Vitalfarvelige: 4,5 %.

D. 20/2 — der resterer kun en ringe anisocytose og polychromasi. Ingen normoblaster.
Vitalfarvelige: 4,5 %.

Resumé: Ved daglige intravenøse injektioner af *Enterococ*-endotoxin i stigende doser fremkaldes en forbigaaende anæmi.

Chromocyttallet faldt, efter en forbigaaende stigning, fra 5750000 til 4353000, men steg saa atter til 5350000.

Samtidig faldt hæmoglobinværdien fra 81 til 64 %, og steg saa til 67 %.

Index color. redukt. bevægede sig de første 13 forsøgsdage omkring 1, men faldt de følgende tre dage til 0,90.

Leukocyttallet steg til at begynde med fra 15570 til 21210, men gik saa atter tilbage til normen.

Lymfocyterne viste tendens til at aftage til fordel for de amfofile celler.

Som tegn paa en kompenserende hyperregeneration tiltog polychromasien og vitalfarvelighedsprocenten, og desuden paaviste jeg en del normoblaster.

Der er ingen tvivl om, at der hos denne kanin ogsaa er sket et forøget henfald af chromocyter, saaledes som det ogsaa er tilfældet i foregaaende forsøg. Men denne kanin har besiddet en langt større modstandsevne overfor intoxicationen i almindelighed og en større regenerationsevne hos knoglemarven i særdeleshed.

Tabel XXVII.

Kanin 17, sort han. *Enterococ-endotoxin.*

Dato	Dosis	Chromo-cyter	Hb. pCt.	Index color	Leuko-cyter	Lymfo-cyter pCt.	Middel-diameter
3/2	0,50 cm³ (st. 5)	5561000	83	0,75 (1,00)	13810	67,25	7,23

findes død 7 timer efter injektionen.

Tabel XXVIII.

Kanin 20, hvid landkanin, han. *Enterococ-endotoxin.*

Dato	Dosis	Chromo-cyter	Hb. pCt.	Index color	Leuko-cyter	Lymfo-cyter pCt.	Middel-diameter
27/2	0,25 cm³ (st. 5)	6000000	97	0,81 (1,00)	11320	63,75	—

28/2 findes dyret dødt ved morgenfodringen.

Resumé: Af disse to forsøg fremgaar med al tydelighed, hvor stor forskel i tolerancen overfor toxinet der findes hos de forskellige dyr. Kanin 19 og kanin 18 har begge faaet injiceret 0,50 cm³ toxin st. 5, uden at dette har afficeret dyrene særligt, medens kanin 17 og kanin 20 har faaet henholdsvis 0,50 cm³ og 0,25 cm³ af samme standard, og er døde inden 24 timer.

Resultaterne af injektionsforsøgene med Enterococ-endotoxin var følgende:

Ved daglige intravenøse injektioner af enterococ-endotoxin i stigende doser paa kanin 19 lykkes det at fremkalde en typisk, hæmolytisk, hyperchrom, makrocytær anæmi.

Chromocyttallet faldt fra 6075000 til 2569000, og samtidig reduceredes hæmoglobinet fra 95 til 47 %. Index colorimetricus reduceredes ogsaa de første forsøgsdage, men steg derefter for tilsidst at blive større end een. Regenerationen var overvejende normoblastisk, og middeldiameteren reduceredes fra 7,35 til 7,01, for dog atter at stige til 7,26, grundet paa en begyndende makrocytose.

Leukocyttallet steg betydeligt i forsøgets første dage, fra 9760 til 16320, men faldt atter til 8380.

Desværre maatte forsøget opgives, grundet paa thrombosering af ørevenerne.

Ved daglige intravenøse injektioner af enterococ-endotoxin

i stigende doser paa kanin 18 fremkaldtes derimod en simpel, hæmolytisk, hypochrom anæmi.

Chromocyttallet afspejler smukt toxinets indvirkning paa blod og knoglemarv. Efter den første dosis stiger chromocyttallet fra 5750000 til 6135000, men falder saa i de følgende dage for at naa lavest værdi 11. forsøgsdag, nemlig 4353000, hvorefter det atter stiger langsomt og naar omtrent udgangsværdien 16. forsøgsdag. Hæmoglobinværdien reduceres gennemgaaende stærkere end chromocyttallet, hvorfor index colorimetricus de fleste dage er mindre end een. Regenerationen er normoblastisk.

Leukocyttallet tiltog i begyndelsen fra 15570 til 21210, men faldt saa atter til udgangsværdien. Lymfocyterne viste tendens til at aftage i forhold til de amfofile leukocyter.

Denne kanin har altsaa besiddet en langt større modstandsevne overfor toxinet end den foregaaende.

Kanin 17 og 20 illustrerer atter de forskellige dyrs tolerans overfor toxinet.

Nedenstaaende skema illustrerer mere overskueligt de anførte forhold:

Tabel XXIX.

Enterococ-Endotoxin.

Kanin nr.	Anæmi	Hæmolyse	Hyperchromi	Megalocytose	Leukopeni	Relativ Lymfocytose	Eosinofili
19.	+	+	+	?	÷	÷	÷
18.	let simpel	+	÷	÷	÷	÷	÷
17. 20.	} dør efter første injektion.						

FORSØG MED INJEKTION AF AUTOLYSAT AF STREPTOCOCCUS HÆMOLYTICUS

Hertil er anvendt 4 kaniner, nrr. 21, 23, 24 og 25. Resultaterne ses af hosstaaende tabeller.

Tabel XXX.

Kanin 21, harekanin, han. *Streptococ-Autolysat.*

Dato	Dosis	Chromo-cyter	Hb. pCt.	Index color	Leuko-cyter	Lymfo-cyter pCt.	Middel-diameter
1/5	0,50 cm³ (st. 5)	6130000	91	0,74 (1,00)	7680	68,00	7,23
2/5	1,00 — (st. 5)	6860000	94	0,69 (0,93)	21850	—	—
3/5	1,00 — (st. 6)	6259000	90	0,72 (0,97)	25780	51,75	7,22
4/5	1,00 — (st. 7)	5685000	79	0,69 (0,93)	—	—	—
5/5	1,00 — (st. 8)	4923000	71	0,72 (0,97)	18220	59,25	—
6/5	1,00 — (st. 9)	3898000	65	0,83 (1,12)	—	—	—
7/5	1,00 — (st. 10)	4257000	68	0,80 (1,08)	—	—	—
8/5	1,00 — (st. 11)	3958000	66	0,84 (1,14)	—	—	6,99
9/5	1,00 — (st. 12)	2956000	63	1,07 (1,45)	11380	79,00	—
10/5	1,00 — (st. 13)	2433000	61	1,25 (1,68)	9210	85,75	—
11/5	0,00 —	1872000	45	1,22 (1,65)	6390	87,75	8,31
12/5	0,00 —	1456000	36	1,24 (1,68)	4330	98,25	—

Findes døende om eftermiddagen, hvorfor dyret dræbes.

Tabel XXXI.

Dato	Eosino-file pCt.	Amfo-file pCt.	Baso-file pCt.	Lymfo-cyter pCt.	Mono-cyter pCt.	Diameter mindste	Diameter største	Diameter middel
1/5	1,75	23,25	0,75	68,00	6,25	6,00	9,00	7,23
3/5	0,25	42,00	1,25	51,75	4,75	5,25	8,25	7,22

Dato	Eosino-file pCt.	Amfo-file pCt.	Baso-file pCt.	Lymfo-cyter pCt.	Mono-cyter pCt.	Diameter mindste	Diameter største	Diameter middel
5/5	0,00	37,25	0,75	59,25	2,75	—	—	—
8/5	—	—	—	—	—	3,00	11,25	6,99
9/5	0,25	19,50	0,00	79,00	1,25	—	—	—
10/5	0,75	12,00	0,75	85,75	0,75	—	—	—
11/5	0,25	10,75	0,25	87,75	1,00	3,00	14,25	8,31
12/5	0,00	0,25	0,75	98,25	0,75	—	—	—

D. 1/5 findes: Isocytose og isochromi. En enkelt polychrom celle. Ingen normoblaster.
Vitalfarvelige: 1,0 %.
Thrombocyter: 671000.

D. 3/5 — Isocytose. Enkelte polychrome celler og enkelte normoblaster.
Vitalfarvelige: 2,5 %.
Thrombocyter: 893000.

D. 5/5 — Anisocytose. En del polychromasi, en del normoblaster og enkelte polychrome makrocyter.
Vitalfarvelige: 5,5 %.

D. 8/5 — Udtalt anisocytose og polychromasi. En del normoblaster og enkelte megaloblaster. En del polychrome megalocyter. Enkelte *Norris-Lebedeff-Faahræus'ske* celler.
Vitalfarvelige: 8,0 %.
Thrombocyter: 793000.

D. 11/5 — Udtalt aniso-mikro-megalocytose og polychromasi. En enkelt normoblast, enkelte megaloblaster. Megalocyterne er dels hyper-, dels polychrome. En del *Norris-Lebedeff-Faahræus'ske* celler.
Vitalfarvelige: 6,5 %.
Thrombocyter: 323000.

D. 12/5 — Samme billede som 11/5.
Vitalfarvelige: 6,0 %.
Thrombocyter: 301000.

D. 12/5 *Sektion:* Anæmia organorum, hypertrofia medullæ oss. rub.

Tabel XXXII.

Kanin 23, blaa bæver, hun. *Streptococ-autolysat.*

Dato	Dosis	Chromo-cyter	Hb. pCt.	Index color	Leuko-cyter	Lymfo-cyter pCt.	Middel-diameter
10/4	0,50 cm³ (st. 5)	6370000	97	0,76 (1,00)	12230	71,00	7,39
11/4	Dyret findes dødt 6 timer efter injektionen.						

Tabel XXXIII.

Kanin 24, hvid landkanin, hun. *Streptococ-Autolysat.*

Dato	Dosis	Chromo-cyter	Hb. pCt.	Index color	Leuko-cyter	Lymfo-cyter pCt.	Middel-diameter
12/4	0,25 cm³ (st. 5)	5661000	89	0,80 (1,00)	10260	49,50	7,21
13/4	0,50 — (st. 5))	5839000	91	0,78 (0,98)			
14/4	1,00 — (st. 5)	5475000	87	0,79 (0,99)	16750	—	—
15/4	1,00 — (st. 6)	4895000	83	0,85 (1,06)	18990	59,00	7,11
16/4	1,00 — (st. 7)	4330000	81	0,93 (1,16)	—	—	—
17/4	1,00 — (st. 8)	3675000	69	0,93 (1,16)	13510	—	—
18/4	1,00 — (st. 9)	2740000	73	1,33 (1,66)	11190	73,50	7,43
19/4	1,00 — (st. 10)	2130000	67	1,56 (1,95)	—	—	—
20/4	1,00 — (st. 11)	1735000	48	1,37 (1,71)	8530	79,50	8,11
21/4	1,00 — (st. 12)	1193000	41	1,70 (2,01)	6790	—	—
23/4	0,00 —	997000	31	1,55 (1,94)	5210	85,75	8,23
27/4	0,00 —	1535000	33	1,06 (1,33)	7910	—	—
30/4	0,00 —	2750000	48	0,87 (1,09)	—	—	—
5/5	0,00 —	3143000	55	0,87 (1,09)	16740	65,75	7,03
10/5	0,00 —	3989000	60	0,75 (0,94)	35610	35,25	6,89
13/5	Dyret er døende ved morgenfodringen, hvorfor det dræbes.						

Tabel XXXIV.

Dato	Eosino-file pCt.	Amfo-file pCt.	Baso-file pCt.	Lymfo-cyter pCt.	Mono-cyter pCt.	Diameter mindste	Diameter største	Diameter middel
12/4	2,25	38,25	1,25	49,50	8,75	6,00	8,25	7,21
15/4	1,00	34,00	0,75	59,00	5,25	5,25	8,25	7,11
18/4	0,00	22,00	1,25	73,50	3,25	3,00	12,00	7,43
20/4	0,00	19,25	0,25	79,50	1,00	3,00	15,00	8,11
23/4	0,00	12,75	0,25	85,75	1,25	2,25	14,25	8,23
5/5	0,25	32,00	0,75	65,75	1,25	3,75	11,25	7,03
10/5	0,25	59,25	1,00	35,25	4,25	3,00	9,00	6,89

D. 12/4 findes: Isocytose og isochromi.
Vitalfarvelige: 2,0 %.

D. 15/4 — Let anisocytose, let polychromasi. En del normoblaster.
Vitalfarvelige: 6,5 %.

D. 18/4 — Udtalt anisocytose og polychromasi. Enkelte normoblaster og typiske megaloblaster. En del polychrome megalocyter.
En del *Norris-Lebedeff-Faahræus'ske* celler.
Vitalfarvelige: 11,5 %.

D. 20/4 — Udtalt aniso-mikro-megalocytose. Enkelte megaloblaster. Ingen normoblaster. En del polychromasi. Talrige *Norris-Lebedeff-Faahræus'ske* celler.

D. 23/4 — Billedet lignende det fra d. 20/4.

D. 5/5 — At anisocytosen, polychromasien og megalocytosen er uforandret. Der findes ingen megaloblaster, en del normoblaster, kun enkelte *Norris-Lebedeff-Faahræus'ske* celler.
Vitalfarvelige: 26,5 %.

D. 10/5 — At mikrocytosen er den alt dominerende. Der er udtalt polychromasi og en del normoblaster.
Vitalfarvelige: 21,0 %.

Tabel XXXV.

Kanin 25, harekanin, hun. *Streptococ-autolysat.*

Dato	Dosis	Chromo-cyter	Hb. pCt.	Index color	Leuko-cyter	Lymfo-cyter pCt.	Middel-diameter
3/4	0,25 cm³ (st. 5)	5545000	86	0,77 (1,00)	11000	63,25	7,41
4/4	0,50 — (st. 5)	5893000	88	0,75 (0,97)	12580		
5/4	1,00 — (st. 5)	5375000	84	0,78 (1,01)			
6/4	1,00 — (st. 6)	4793000	73	0,76 (0,99)	16270	83,50	7,09
7/4	1,00 — (st. 7)	4440000	71	0,86 (1,12)			
8/4	1,00 — (st. 8)	3976000	69	0,86 (1,12)	8870	84,50	
9/4	1,00 — (st. 9)	3630000	71	0,97 (1,26)	6710		
10/4	1,00 — (st. 10)	2953000	70	1,19 (1,55)			
11/4	1,00 — (st. 11)	3125000	71	1,13 (1,47)	4390	89,25	7,66
12/4	1,00 — (st. 12)	1925000	42	1,11 (1,44)	3700	86,75	8,54
13/4	findes dyret dødt ved morgenfodringen.						

Tabel XXXVI.

Dato	Eosino-file pCt.	Amfo-file pCt.	Baso-file pCt.	Lymfo-cyter pCt.	Mono-cyter pCt.	Diameter mindste	Diameter største	Diameter middel
3/4	1,75	27,75	0,50	63,25	6,75	4,50	8,25	7,41
6/4	0,00	21,50	0,75	83,50	4,25	3,75	9,00	7,09
8/4	0,00	9,25	0,50	84,50	5,75			
11/4	0,00	10,00	0,00	89,25	0,75	3,00	14,25	7,66
12/4	0,00	11,75	0,25	86,75	1,25	2,25	15,75	8,54

D. 3/4 findes: Isochromi og isocytose. En enkelt normoblast, ubetydelig polychromasi.
Vitalfarvelige: 2,5 %.

D. 8/4 — Udtalt anisocytose og anisochromi. Begyndende megalocytose, enkelte megalo- og normoblaster. Der er stærk deformering af thrombocyterne (»kæmpethrombocyter«).
Vitalfarvelige: 11,5 %.

D. 10/4 findes: Udtalt megalocytose, en del megaloblaster, enkelte normoblaster. En del *Norris-Lebedeff-Faahræus*'ske celler.

D. 12/4 — Udtalt megalocytose, enkelte polychrome megaloblaster. En del normoblaster.
Kaninen er meget medtaget. Den taaler i det hele taget injektionerne daarligt.
Vitalfarvelige: 8,5 %.

D. 13/4 — Dyret dødt ved morgenfodringen. Jeg foretager ingen sektion.

Af disse forsøg med injektion af streptococ-autolysat fremgaar følgende:

Ved daglige intravenøse injektioner af et streptococ-autolysat i stigende doser fremkaldes paa kanin 21 en typisk, hæmolytisk, hyperchrom, megaloblastisk, leukopenisk anæmi.

Chromocyttallet falder nemlig fra 5545000 til 1925000, efter en lille stigning den anden forsøgsdag. Hæmoglobinet reduceredes ogsaa, idet værdien faldt fra 86 til 42 %. Index colorimetricus steg fra 0,77 (1,00) til 1,11 (1,44). Som tegn paa den intravaskulære hæmolyse optraadte en del *Norris-Lebedeff-Faahræus*'ske celler. Regenerationen var til at begynde med normoblastisk, men blev snart overvejende megaloblastisk, og samtidig hermed steg middeldiameteren fra 7,41 til 8,54. Leukocyterne reduceredes i antal, især granulocyterne, idet leukocyttallet faldt fra 11000 til 3700, og samtidig opstod en relativ lymfocytose.

Med samme forsøgsteknik lykkedes det mig ogsaa paa kanin 24 at fremkalde en typisk hæmolytisk, hyperchrom, megalocytær, leukopenisk anæmi.

Chromocyttallet faldt her i løbet af 11 dage fra 5661000 til 997000, og hæmoglobinværdien blev reduceret fra 89 til 31 %. Samtidig steg index colorimetricus fra 0,80 (1,00) til 1,70 (2,01), og leukocyterne reduceredes fra 10260 til 6790, samtidig med opstaaen af en relativ lymfocytose. Regenerationen er i begyndelsen typisk normoblastisk, men snart bliver en megaloblastisk regeneration den overvejende, idet middeldiameteren stiger fra 7,21 til 8,23.

Den 11. dag, da chromocyttallet er 1193000 giver jeg sidste injektion, og næste dag er chromocyterne faldet til 997000. Tiltrods for dyrets medtagne tilstand opstaar dog en typisk remission, thi de følgende dage tiltager baade chromocyterne, hæmoglobinet og leukocyterne, og 17 dage efter sidste injektion er chromocyttallet steget til 3989000, hæmoglobinet har naaet de 60 %.

Regenerationen bliver tilslut rent normoblastisk, hvilket ogsaa giver sig til kende ved en forringelse af middeldiameteren fra 8,23 til 6,89, samtidig med et fald af index colorimetricus fra 1,70 (2,01) til 0,75 (0,94).

At denne remission skyldes ophøret af den hæmo-myelotoxiske noxe, er tydeligt, idet leukocyttallet ogsaa stiger fra 5210 til 35610. Denne voldsomme stigning skyldes især den stærke tiltagen af granulocyterne, især de amfofile leukocyter.

Ved at ophøre med injektionerne, inden dyrets hæmopoïetiske system er blevet saa angrebet, at enhver form for regeneration er udelukket, gaar kaninen altsaa over i en remissionsperiode, som hæmatologisk ganske svarer til de fra menneskets perniciøse anæmi saa velkendte remissioner, idet disse ogsaa er normoblastiske. (*Faber, Gram, Zadek).*

At dyret, trods remissionen, alligevel gaar til grunde, maa sikkert skyldes de degenerationer, som er fremkaldt i de andre livsvigtige organer. Disse degenerationer kan jo være længere tid om at udvikle sig end forandringerne i blodet og saaledes udelukke den absolute remission.

Hos kanin 25 lykkes det ogsaa at fremkalde en typisk, hæmolytisk, hyperchrom, megalocytær, leukopenisk anæmi ved hjælp af daglige injektioner med stigende doser af streptococautolysat. Chromocyttallet falder i dette tilfælde fra 6130000 til 1456000. Hæmoglobinet reduceres fra 91 til 36 %, samtidig med, at index colorimetricus stiger fra 0,74 (1,00) til 1,24 (1,68). Leukocyttallet viser først en betydelig stigning — fra 7680 til 25780 —, men falder saa til 4330, og samtidig opstaar en relativ lymfocytose.

Regenerationen er i begyndelsen normoblastisk, men overfløjes snart af en megaloblastisk regeneration, som giver sig tilkende ved en stigning af middeldiameteren fra 7,23 til 8,31.

Ved sektionen paavises en udtalt anæmi organorum, samt hypertrofi af medulla oss. rubr.

Kanin 23 illustrerer, hvor forskellig den individuelle tolerans overfor toxinet er, idet denne kanin faar samme dosis som kanin 25, som overlever indgrebet. Disse to kaniner var lige gamle og lige store.

I medfølgende skema gives en kort oversigt over resultaterne:

Tabel XXXVII.

Streptococ-autolysat.

Kanin nr.	Anæmi	Hæmo-lyse	Hyper-chromi	Megalo-cytose	Leuko-peni	Relativ Lymfo-cytose	Eosino-fili
21.	+	+	+	+	+	+	÷
24.	+	+	+	+	+	+	÷
25.	+	+	+	+	+	+	÷
23.	dør den første forsøgsdag.						

FORSØG MED INJEKTION AF ENDOTOXIN, FREMSTILLET AF BACTERIUM WELCHII

Hertil er benyttet 2 kaniner, nemlig nr. 77 og 78. Resultaterne er opførte hosstaaende:

Tabel XXXVIII.

Kanin 78, hvid landkanin, han. *Bact. Welchii-endotoxin.*

Dato	Dosis	Chromocyter	Hb. pCt.	Index color	Leukocyter	Lymfocyter pCt.	Middeldiameter
10/6	0,50 cm³ (st. 5)	6300000	94	0,75 (1,00)	8670	66,00	7,21
11/6	1,00 — (st. 5)	6931000	97	0,70 (0,93)	32290		
12/6	1,00 — (st. 6)	6142000	88	0,72 (0,96)	12600	51,25	7,33
14/6	1,00 — (st. 7)	5862000	78	0,67 (0,89)	20440		
15/6	1,00 — (st. 8)	5520000	75	0,68 (0,91)	9710		
16/6	1,00 — (st. 9)	4643000	75	0,81 (1,08)	14430	48,25	7,51
17/6	1,00 — (st. 10)	3911000	65	0,83 (1,11)	10910	—	—
18/6	1,00 — (st. 11)	4051000	68	0,84 (1,12)	7730	59,75	7,71
19/6	1,00 — (st. 12)	3950000	64	0,81 (1,08)	10230		
20/6	1,00 — (st. 13)	3842000	61	0,79 (1,05)	6110	69,75	8,11
21/6	2,00 — (st. 13)	3111000	55	0,89 (1,19)	6390		
22/6	0,00 —	2695000	52	0,96 (1,28)	4780	81,75	9,00
23/6	Dyret findes dødt ved morgenfodringen, er allerede i saa kraftig dekomposition, at sektionsresultaterne ødelægges. (Hepar er f. eks. sort af svovljern).						

Tabel XXXIX.

Dato	Eosinofile pCt.	Amfofile pCt.	Basofile pCt.	Lymfocyter pCt.	Monocyter pCt.	Diameter mindste	Diameter største	Diameter middel
10/6	2,75	28,75	1,25	66,00	1,25	5,13	8,25	7,24
12/6	1,25	43,00	0,50	51,25	4,00	5,25	9,00	7,58
16/6	0,25	49,25	0,00	48,25	2,25	4,50	14,50	7,34
18/6	0,00	36,50	0,75	58,75	3,00	5,00	12,00	7,71
20/6	0,25	28,50	0,25	69,75	1,25	5,00	13,50	8,11
22/6	0,00	18,00	0,00	81,75	0,25	5,00	12,75	8,00

D. 10/6 fandes. Isocytose. Isochromi. Ingen polychrome celler. Ingen normoblaster.
Vitalfarvelige 0 %.
Thrombocyter 475000.

D. 12/6 — En del polychromatiske celler og normoblaster.
Vitalfarvelige 7,5 %.
Thrombocyter: 899000.

D. 16/6 — Udtalt aniso-micro-macrocytose. Udtalt polychromasi og normoblastose.

D. 18/6 — Udtalt aniso-micro-megalocytose. Udtalt polychromasi. Enkelte typiske megaloblaster og talrige normoblaster.
Vitalfarvelige 16,5 %.
Thrombocyter: 799000.

D. 20/6 — samme billede som 18/6.

D. 22/6 — Udtalt aniso-micro-megalocytose. Megalo- og normoblastose. Udtalt polychromasi. Enkelte *Norris-Lebedeff-Faahræus*'ske celler.
Vitalfarvelige 21 %.
Thrombocyter: 111000.

Tabel XL.

Kanin 77, hvid landkanin, han. *Bact. Welchii-endotoxin.*

Dato	Dosis	Chromocyter	Hb. pCt.	Index color	Leukocyter	Lymfocyter pCt.	Middeldiameter
4/6	0,50 cm³ (kg 3)	5771000	92	0,80 (1,00)	12680	51,25	7,77
5/6	1,00 — (kg 3)	5680000	92	0,81 (1,01)	5130	88,00	

Dato	Dosis	Chromo-cyter	Hb. pCt.	Index color	Leuko-cyter	Lymfo-cyter pCt.	Middel-diameter
7/6	1,00 — (st. 6)	5392000	85	0,79 (0,99)	8410		
8/6	1,00 — (st. 7)	5920000	83	0,70 (0,88)	7640	90,00	7,63
9/6	1,00 — (st. 8)	5240000	80	0,76 (0,95)	11220	92,00	7,81

Dyret findes døende kl. 10 aften, 13 timer efter sidste injektion. Det dræbes derfor ved æthernarkose.

Tabel XLI.

Dato	Eosino-file	Amfo-file	Baso-file	Lymfo-cyter	Mono-cyter	Diameter mindste	Diameter største	Diameter middel
	pCt.	pCt.	pCt.	pCt.	pCt.			
4/6	3,75	41,25	2,00	51,25	1,75	6,00	9,00	7,77
5/6	0,00	12,00	0,00	88,00	0,00			
8/6	0,00	8,00	0,25	90,00	1,75	4,50	9,75	7,63
9/6	0,00	8,00	0,00	92,00	0,00	3,75	10,50	7,81

D. 4/6 findes: Isocytose, isochromi. Ingen polychromatiske celler, ingen normoblaster.
Vitalfarvelige 2,5 %.

D. 8/6 — Let anisocytose, udtalt polychromasi. Enkelte polychrome makrocyter. Talrige normoblaster.
Vitalfarvelige 8,00 %.

D. 9/6 Enkelte meget store polychromatiske celler (14,25 μ i tørpræparat).

Sektion lige post mortem: Der findes en venstresidig bronchopneumoni. I begge tibiæ findes omtrent lige dele rød marv og lige dele fedtmarv.

Diagnose: Bronchopneumonia sin.

Ved injektionen af *Bacterium Welchii-endotoxin* opnaaes følgende resultater:

Ved intravenøse injektioner af endotoxinet i stigende doser fremkaldes paa kanin 78 en typisk hæmolytisk, hyperchrom, megalocytær, leukopenisk anæmi.

Chromocyttallet falder, efter en lille forbigaaende stigning, fra 6300000 til 2695000 samtidig med en reduktion af hæmo-

globinet fra 94 til 52 %. Index colorimetricus steg, ligeledes efter et lille forbigaaende fald, fra 0,75 (1,00) til 0,96 (1,28).

Regenerationen var i begyndelsen ren normoblastisk, men snart blev den megaloblastiske regeneration den overvejende. Middeldiameteren steg derfor ogsaa fra 7,21 til 9,00.

Leukocyttallet faldt, efter en betydelig forøgelse de første 8 dage fra 8670 til 4780, samtidig med opstaaen af en relativ lymfocytose.

Kanin 77 gik desværre tilgrunde paa 5. forsøgsdag af en venstresidig bronchopneumoni.

Skematisk tager resultatet sig saaledes ud:

Tabel XLII.

Bacterium Welchii-endotoxin.

Kanin nr.	Anæmi	Hæmolyse	Hyperchromi	Megalocytose	Leukopeni	Relativ Lymfocytose	Eosinofili
78.	+	+	+	+	+	+	÷
77.	dør femte forsøgsdag af en bronchopneumoni.						

FORSØG MED INJEKTION AF BACTERIUM COLI-ENDOTOXIN

Til disse forsøg er anvendt 12 kaniner, nemlig nr. 25, 27, 28, 30, 33, 34, 35, 36, 48, 51, 67 og 68.

Nedenfor findes forsøgsprotokollerne samt resumé over de vundne resultater.

Tabel XLIII.

Kanin 35, harekanin, hun. *Colibacil-præcipitat.*

Dato	Dosis	Chromo-cyter	Hb. pCt.	Index color	Leuko-cyter	Lymfo-cyter pCt.	Middel-diameter
26/9	0,5 cm³ (st. 5)	5015000	84	0,84 (1,00)	14600	60,00	7,24
27/9	0,5 — (st. 5)	6500000	76	0,58 (0,69)	18580	50,75	7,94
28/9	1,0 — (st. 5)	4870000	76	0,78 (0,93)	16700	57,25	
29/9	1,0 — (st. 6)	4945000	71	0,72 (0,86)	6200	71,00	7,69
30/9	1,0 — (st. 7)	5521000	82	0,75 (0,89)	6960	91,25	7,08
1/10	1,0 — (st. 8)	5140000	82	0,80 (0,95)	27100	90,00	7,22
2/10	1,0 — (st. 9)	4860000	82	0,85 (1,01)	17890	90,75	8,88
3/10	1,0 — (st. 10)	5662000	88	0,78 (0,93)	6670	96,00	8,99
4/10	1,0 — (st. 11)	3941000	68	0,86 (1,02)	9200	92,75	9,01
5/10	1,0 — (st. 12)	3330000	61	0,91 (1,08)	2960	89,75	9,52
6/10	1,0 — (st. 13)	3100000	61	0,98 (1,17)	3400		9,61
7/10	1,0 — (st. 14)	1861000	48	1,29 (1,54)	3640	98,00	9,83
8/10	2,0 — (st. 14)	2161000	61	1,42 (1,69)	2880	90,00	9,99

Dato	Dosis	Chromo-cyter	Hb. pCt.	Index color	Leuko-cyter	Lymfo-cyter pCt.	Middel-diameter
9/10	2,0 — (st. 15)	1860000	54	1,46 (1,74)	3580	92,75	10,01
10/10	2,0 — (st. 16)	1830000	48	1,30 (1,55)	3870	93,00	
11/10	2,0 — (st. 17)	1590000	44	1,38 (1,64)	3020	90,75	
— —	Aften	1470000	41	1,37 (1,63)	3300		
12/10	0,0 —	1490000	39	1,30 (1,55)	3410	93,75	8,60

Tabel XLIV.

Dato	Eosino-file pCt.	Amfo-file pCt.	Baso-file pCt.	Lymfo-cyter pCt.	Mono-cyter pCt.	Diameter mindste	Diameter største	Diameter middel
26/9	1,00	30,75	2,00	60,00	6,25	6,00	8,25	7,24
27/9	0,25	45,00	0,75	50,75	3,25	6,00	9,00	7,94
28/9	0,00	36,00	0,75	57,25	6,00			
29/9	0,25	22,75	0,25	71,00	5,75	4,50	11,25	7,69
30/9	0,75	5,00	0,75	91,25	2,25	3,00	12,00	7,08
1/10	0,00	5,00	0,25	90,00	4,75	3,00	12,00	7,22
2/10	0,25	2,00	3,75	90,75	3,25	3,00	12,75	8,88
3/10	0,00	2,75	0,00	96,00	1,25	3,75	13,50	8,99
4/10	0,00	4,00	0,25	92,00	3,75	3,00	13,50	9,01
5/10	0,00	8,00	0,50	89,75	1,75	3,75	12,75	9,52
6/10						3,00	14,25	9,61
7/10	0,00	1,00	0,00	98,00	1,00	3,75	12,75	9,83
8/10	0,00	8,00	0,00	90,00	2,00	3,00	15,00	9,99
9/10	0,00	2,75	1,25	92,75	3,25	3,75	14,25	10,01
11/10	0,00	5,50	2,25	90,75	1,50			
12/10	0,00	2,00	2,50	93,75	1,75	2,25	15,00	8,60

D. 26/9 findes: Isocytose og isochromi. Ganske enkelte polychrome celler (skønnet 1:5000). Ingen normoblaster.
Vitalfarvelige: 4,5 %. Thrombocyter: 863000.

D. 27/9 — En del polychromatiske celler, enkelte normoblaster.
Vitalfarvelige: 14,5 %.

D. 28/9 Betydelig polychromasi og normoblastose. Enkelte makrocyter (ca. 11 μ).

D. 29/9 — Som d. 28/9.
Vitalfarvelige: 16 %. Thrombocyter: 671000.

D. 30/9 findes: Betydelig polychromasi, enkelte normoblaster, megaloblaster og chromogonier. Talrige megalocyter.

D. 1/10 — Udtalt aniso-mikro-megalocytose. Talrige normoblaster og enkelte megaloblaster.
Polycromasien er nærmest uforandret.
Vitalfarvelige: 17,5 %. Thrombocyter: 900000.

D. 2/10 — Udtalt aniso-mikro-megalocytose. En del megaloblaster, normoblaster og chromogonier.
Udtalt polychromasi.
Partiel granulering af leukocyterne.
Vitalfarvelige: 27,5 %.

D. 3/10 — Udtalt aniso-mikro-megalocytose og megalonormoblastose. Enkelte chromogonier. En del polychromasi, enkelte af megaloblasterne er hyperchrome, resten polychrome med karyolytiske kærnekonfigurationer.
Vitalfarvelige: 18,5 %. Thrombocyter: 437000.

D. 4/10 — Som d. 3/10. Endvidere en del *Norris-Lebedeff-Faahræus'ske* celler
Vitalfarvelige: 19,5 %.

D 5/10 — Udtalt aniso-mikro-megalocytose. En del megaloblaster, enkelte normoblaster og chromogonier, hvoraf nogle faa har mitotiske kærner.
Udtalt thrombopeni, udtalt polychromasi.
En del *Norris-Lebedeff-Faahræus'ske* celler.
Vitalfarvelige: 31,0 %. Thrombocyter: 139000.

D. 6/10 *Vitalfarvelige: 12 %.*

D. 7/10 — Intet særligt nyt i tørpræparatet.
Vitalfarvelige: 21 %. Thrombocyter: 82000.

D. 8/10 — Betydelig aniso-mikro-megalo-poikilocytose. En del megaloblaster, baade hyper- og polychrome. Enkelte normoblaster. Talrige *Norris-Lebedeff-Faahræus'ske* celler.
Enkelte af de polynukleære leukocyter er agranulerede, resten partielt granulerede.

D. 9/10 - Som d. 8/10.
Vitalfarvelige: 31 %. Thrombocyter: 28000(?).

D. 11/10 findes: Betydelig megalocytose, polychromasi og hyperchromi. Enkelte normo- og megaloblaster. Talrige *Norris-Lebedeff-Faahræus'ske* celler. Dyret er meget sløjt, stærkt dyspnoisk, den hænger med ørerne, saa at den ligner en »vædderkanin«, kryber sammen i buret og lægger sig om paa siden.

D. 12/10 — Da dyret er moribund, giver jeg det æthernarkose til exitus letalis. Umiddelbart efter foretages:

Sektion:

Dyret er i ret god ernæringstilstand med rigeligt fedtpolster.

Peritoneum er spejlende, der er rigelig serøs vædske i caviteten.

Hepar er stor lys.

Lien er af normal størrelse med hvidgraa foci i sorterødt stroma.

Ventrikelindhold reagerer surt paa kongopapir (+ Boas).

Renes er meget blege med udvisket tegning; kapslen ikke adhærent.

Mesenterialglandler er bløde, mørkegraa.

Cor er slapt, lyst. Der er petecchier under endocard. Forøget vædske i pericardhulen.

Pulmones er blege. Talrige petecchier under pleura viscerale. Der er ingen pneumoniske foci.

Medulla ossium tibiæ: Rød, chromoblastisk i hele sin udstrækning.

Diagnose: Anæmia organorum gravis. (Anæmia perniciosa.)

Tabel XLV.

Kanin 69, graa bæver, hun. *Colibacil-præcipitat.*

Dato	Dosis	Chromocyter	Hb. pCt.	Index color	Leukocyter	Lymfocyter pCt.	Middeldiameter
20/4	0,50 cm³ (st. 5)	5500000	72	0,65 (1,00)	7800	65,25	
21/4	1,00 — (st. 5)	5280000	70	0,66 (1,02)			

22/4 Dyret findes dødt ved morgenfodringen.

Tabel XLVI.

Kanin 33, schecken, han. *Colibacil-præcipitat.*

Dato	Dosis	Chromo-cyter	Hb. pCt.	Index color	Leuko-cyter	Lymfo-cyter pCt.	Middel-diameter
13/10	0,50 cm³ (st. 5)	5000000	82	0,82 (1,00)	13060	75,75	7,47
14/10	Dyret findes dødt ved morgenfodringen.						

Tabel XLVII.

Dato	Eosino-file pCt.	Amfo-file pCt.	Baso-file pCt.	Lymfo-cyter pCt.	Mono-cyter pCt.	Diameter mindste	Diameter største	Diameter middel
13/10	2,25	15,25	1,00	75,75	5,75	4,50	8,25	7,47

Sektion: Acut hæmorrhagisk enteritis.

Resumé: Ved intravenøs injektion af 0,50 cm³ Colibacil-præcipitatsopløsning st. 5 dræbes denne kanin i løbet af 1 døgn.

Tabel XLVIII.

Kanin 34, sort blanding, hun. *Colibacil-præcipitat.*

Dato	Dosis	Chromo-cyter	Hb. pCt.	Index color	Leuko-cyter	Lymfo-cyter pCt.	Middel-diameter
23/9	0,50 cm³ (st. 5)	4978000	78	0,78 (1,00)	9780	63,75	7,25

Dyret findes dødt ved aftenfodringen og er, ved en fejltagelse, blevet destrueret, saa at sektion ikke er blevet foretaget.

Resumé: 0,50 cm³ Colibacil-præcipitatsopløsning st. 5 fremkalder, ved intravenøs injektion, døden inden 4 timer hos denne kanin.

Tabel XLIX.

Kanin 36, hvid landkanin, han. *Colibacil-præcipitat.*

Dato	Dosis	Chromo-cyter	Hb. pCt.	Index color	Leuko-cyter	Lymfo-cyter pCt.
20/4	0,50 cm³ (st. 5)	7180000	86	0,60 (1,00)	12710	58,75

Dyret findes dødt 6 timer efter injektionen.

Tabel L.

Dato	Eosino-file pCt.	Amfo-file pCt.	Baso-file pCt.	Lymfo-cyter pCt.	Mono-cyter pCt.
20/4	3,25	33,75	0,50	58,75	3,75

Sektion: Der paavises intet sikkert abnormt.

Tabel LI.

Kanin 48, sort, han. *Colibacil-præcipitat.*

Dato	Dosis	Chromo-cyter	Hb. pCt.	Index color	Leuko-cyter	Lymfo-cyter pCt.
29/12	0,25 cm³ (st. 5)	5570000	82	0,75 (1,00)	12500	62,75
30/12	0,50 — (st. 5)	5640000	82	0,73 (0,97)	10800	59,25
31/12	1,00 — (st. 5)	4820000	82	0,85 (1,13)	11300	
2/1	1,00 — (st. 6)	4870000	80	0,82 (1,09)	8300	58,75
3/1	1,00 — (st. 7)	5120000	75	0,74 (0,99)	5960	

Tabel LII.

Dato	Eosino-file pCt.	Amfo-file pCt.	Baso-file pCt.	Lymfo-cyter pCt.	Mono-cyter pCt.
29/12	4,25	25,00	0,75	62,75	7,25
30/12	3,25	33,00	0,25	59,25	4,25
2/1	2,00	33,50	1,75	58,75	4,00

Resumé: Ved den sidste injektion bliver dyret straks dyspnoisk og dør med alle tegn paa respirationsparalyse under krampeanfald.

Sektion: Stærk blodoverfyldning af lungerne og større og mindre ecchymoser under pleura viscerale.

Diagnose: Anafylaktisk chock.

Tabel LIII.

Kanin 30, harekanin, hun. *Colibacil-præcipitat.*

Dato	Dosis	Chromo-cyter	Hb. pCt.	Index color	Leuko-cyter	Lymfo-cyter pCt.	Middel-diameter
9/9	0,50 cm³ (st. 5)	5661000	85	0,75 (1,00)	11110	64,75	7,33

Dato	Dosis	Chromo-cyter	Hb. pCt.	Index color	Leuko-cyter	Lymfo-cyter pCt.	Middel-diameter
10/9	1,00 — (st. 5)	6501000	95	0,73 (1,03)	13290		
11/9	1,00 — (st. 6)	5670000	95	0,84 (1,12)			
12/9	1,00 — (st. 7)	4022000	68	0,85 (1,13)	14740	56,25	7,20
13/9	1,00 — (st. 8)	4440000	68	0,77 (1,03)			
14/9	1,00 — (st. 9)	4462000	75	0,84 (1,12)	13230	59,75	7,21
15/9	1,00 — (st. 10)	3770000	61	0,81 (1,08)			
16/9	1,00 — (st. 11)	3751000	57	0,76 (1,01)	6700	76,25	7,54
17/9	1,00 — (st. 12)	3982000	61	0,77 (1,03)			
18/9	1,00 — (st. 13)	3500000	57	0,81 (1,08)	4280	83,75	8,00
19/9	1,00 — (st. 14)	2451000	41	0,84 (1,12)	3720		
20/9	0,00 —	2131000	36	0,85 (1,13)	3100	84,25	8,25

Tabel LIV.

Dato	Eosino-file pCt.	Amfo-file pCt.	Baso-file pCt.	Lymfo-cyter pCt.	Mono-cyter pCt.	Diameter mindste	Diameter største	Diameter middel
9/9	1,75	27,75	0,00	64,75	5,75	6,00	8,25	7,33
12/9	0,75	39,00	1,00	56,25	3,00	4,50	9,00	7,20
14/9	1,25	36,75	0,00	59,75	2,25	4,50	8,25	7,21
16/9	0,25	21,00	1,25	76,25	1,25	3,00	11,25	7,54
18/9	0,00	15,00	1,00	83,75	0,25	3,00	13,50	8,00
20/9	0,00	12,75	1,25	84,25	1,75	3,75	15,00	8,25

D. 9/9 findes: Isocytose, isochromi. Enkelte polychrome celler. *Vitalfarvelige: 0,5 %.*

D. 12/9 — Let anisocytose, en del polychrome celler og normoblaster. *Vitalfarvelige: 3,5 %.*

D. 14/9 — Som 12/9.

D. 16/9 — Udtalt anisocytose og polychromasi. Enkelte normoblaster, enkelte typiske megaloblaster og

chromogonier. En del megalocyter. Enkelte *Norris-Lebedeff-Faahræus'ske* celler.
Vitalfarvelige: 13 %.

D. 18/9 findes: Udtalt aniso-mikro-megalocytose. Enkelte normo- og megaloblaster. Mindre polychromasi end d. 16/9. — En del *Norris-Lebedeff-Faahræus'ske* celler.
Vitalfarvelige: 4,5 %.
Leukocyterne er kun partielt granulerede.

D. 20/9 — Samme fund som d. 18/9, dog ingen kærneholdige chromocyter.
Vitalfarvelige: 1,5 %.
Kaninen er ved eftermiddagstide meget sløj, nærmest comatøs, hvorfor jeg giver den æthernarkose til exitus letalis, og udfører saa straks:

Sektion:

Dyret er lidt afmagret, pelsen meget løstsiddende.

Peritoneum spejlende, uden blødninger. En del serøs vædske i caviteten.

Hepar er stor, lys med tydelig acinøs tegning.

Lien er af normal størrelse, blød, blaasort.

Renes: lyse, tegningen er naturlig, kapslen let løselig.

Cor er slapt, blegt, med enkelte gullige pletter paa papillarmusklerne. Der findes 3 cm³ klar serøs vædske i pericardhulen.

Pulmones er blege, men ellers naturlige, uden pneumoniske foci.

Medulla spinalis udtages.

Medulla ossium tibiæ udtages, den er hindbærrød i hele sin udstrækning i begge knogler. Afgnidningspræparatet viser: Talrige megalocyter, megaloblaster, normoblaster og chromogonier; meget udtalt hæmosiderose.

Diagnose: Anæmia organorum, degeneratio myocardii, lien infectiosus. Hypertrofia medullæ ossium rub. (*Anæmia perniciosa.*)

Tabel LV.

Kanin 29, harekanin, han. *Colibacil-præcipitat.*

Dato	Dosis	Chromo-cyter	Hb. pCt.	Index color	Leuko-cyter	Lymfo-cyter pCt.	Middel-diameter
29/8	0,5 cm³ (st. 5)	5880000	80	0,68 (1,00)	7800	61,75	7,51
1/9	0,5 — (st. 5)	6311000	82	0,65 (0,96)	13010		
2/9	1,0 — (st. 5)	5620000	75	0,67 (0,99)	14760	48,25	7,36
3/9	1,0 — (st. 5)	5115000	68	0,66 (0,97)			
4/9	1,0 — (st. 5)	4860000	68	0,70 (1,03)	20300	39,25	7,24
5/9	1,0 — (st. 5)	4742000	68	0,72 (1,06)	21000		
6/9	1,0 — (st. 5)	5090000	72	0,71 (1,04)			
7/9	2,0 — (st. 5)	5285000	79	0,75 (1,10)	19870	36,75	7,29
8/9	2,0 — (st. 5)	4405000	68	0,77 (1,13)			
9/9	2,0 — (st. 5)	4793000	82	0,85 (1,25)	17910	42,25	7,01
10/9	2,0 — (st. 6)	5375000	68	0,63 (0,93)			
11/9	2,0 — (st. 7)	4531000	72	0,79 (1,16)	11970	46,75	
12/9	2,0 — (st. 8)	4720000	68	0,72 (1,06)			
14/9	2,0 — (st. 9)	4761000	68	0,71 (1,04)	12720	48,25	7,11
20/9	0,0 —	5071000	72	0,71 (104)			

Tabel LVI.

Dato	Eosino-file pCt.	Amfo-file pCt.	Baso-file pCt.	Lymfo-cyter pCt.	Mono-cyter pCt.	Diameter mindste	Diameter største	Diameter middel
29/8	2,25	29,00	0,75	61,75	6,25	5,25	8,25	7,51
2/9	1,75	45,00	0,75	48,25	4,25	3,75	8,25	7,36
4/9	0,25	56,25	1,25	39,25	3,00	3,75	9,00	7,24
7/9	1,50	57,50	0,50	36,75	3,75	3,00	9,00	7,29
9/9	0,75	52,00	0,00	42,25	5,00	3,00	8,25	7,01
14/9	0,75	47,25	0,00	48,25	3,75	3,00	9,00	7,11

D. 29/8 findes: Isocytose, isochromi, enkelte polychrome celler. En enkelt normoblast.
Vitalfarvelige: 1,5 %.
D. 2/9 — Ret stærk polychromasi, talrige normoblaster.
D. 4/9 — Udtalt aniso-mikrocytose. Stærk polychromasi. Talrige normoblaster, enkelte chromogonier.
Vitalfarvelige: 9,5 %.
D. 7/9 — Udtalt aniso-mikrocytose. Stærk polychromasi. Færre normoblaster.
Vitalfarvelige: 16 %.
D. 9/9 — Som 7/9.
D. 14/9 — Som 7/9.
Vitalfarvelige: 11,5 %.
D. 20/9 Forsøget opgives.

Tabel LVII.

Kanin 68, harekanin, hun. *Colibacil-præcipitat.*

Dato	Dosis	Chromo-cyter	Hb. pCt.	Index color	Leuko-cyter	Lymfo-cyter pCt.	Middel-diameter
25/9	0,25 cm³ (st. 5)	5300000	82	0,77 (1,00)	13710		

Dyret bliver straks efter injektionen dyspnoisk, pelsen stritter, og efterhaanden kvitterer det en mængde fæces, først de almindelige haarde knolde, derefter blødere og blødere fæcalmasser. Det dør pludseligt under et anfald af kloniske kramper 1 h. p. inject.

Ved sektionen findes en enorm kardilation i tyndtarmen, og i slimhinden er hist og her smaa-ecchymoser.

Diagnose: Acut hæmorrhagisk enteritis.

Resumé: Ved intravenøs injektion af 0,25 cm³ Colibacil-præcipitatopløsning st. 5, fremkaldes en hæmorrhagisk enteritis og kloniske kramper sub finem, som indtræder 1 time efter injektionen.

Tabel LVIII.

Kanin 27, sølvgraa bæver, han. *Coli-præcipitat.*

Dato	Dosis	Chromo-cyter	Hb. pCt.	Index color	Leuko-cyter	Lymfo-cyter pCt.	Middel-diameter
7/5	0,25 cm³ (st. 5)	5870000	88	0,75 (1,00)	12510	55,75	7,53
8/5	0,50 — (st. 5)	5541000					
9/5	1,00 — (st. 5)	5282000	80	0,75 (1,00)	11350	42,25	
11/5	1,00 — (st. 6)	5160000	80	0,78 (1,04)	18100		
12/5	1,00 — (st. 7)	4872000	77	0,79 (1,05)	13600	62,25	7,00
13/5	1,00 — (st. 8)	4630000	76	0,82 (1,09)	15600		
14/5	1,00 — (st. 9)	4511000	71	0,79 (1,05)	10210	68,75	
15/5	1,00 — (st. 10)	4950000	68	0,69 (0,92)	10300		
16/5	1,00 — (st. 11)	3883000	63	0,81 (1,08)	14420	71,00	7,72
17/5	1,00 — (st. 12)	4331000	70	0,80 (1,07)	10000		
18/5	1,00 — (st. 13)	4500000	78	0,87 (1,16)	28000	42,00	
19/5	1,00 — (st. 14)	4351000	77	0,89 (1,19)	19300	47,25	8,01
20/5	2,00 — (st. 14)	4642000	77	0,83 (1,11)	15900		
21/5	3,00 — (st. 14)	3403000	55	0,81 (1,08)	13670	58,75	7,88

22/5 Dyret findes dødt ved morgenfodringen.

Tabel LIX.

Dato	Eosino-file pCt.	Amfo-file pCt.	Baso-file pCt.	Lymfo-cyter pCt.	Mono-cyter pCt.	Diameter mindste	Diameter største	Diameter middel
7/5	4,25	30,75	2,25	55,75	7,00	6,00	8,25	7,53
9/5	0,00	55,25	0,00	42,25	2,50			
12/5	0,25	33,50	1,75	62,25	2,25	3,00	9,00	7,00
14/5	0,00	30,00	0,25	68,75	1,00			
16/5	0,00	27,25	1,75	71,00	0,00	3,75	11,25	7,72
18/5	1,25	51,75	2,75	42,00	2,25			
19/5	0,75	48,00	0,25	47,25	3,75	3,75	12,00	8,01
21/5	0,00	40,00	0,25	58,75	1,00	3,00	14,25	7,88

D 7/5 findes: Isocytose og isochromi. Enkelte polychromatiske celler; en enkelt normoblast.
D. 9/5 — En del polychromasi og normoblastose.
D. 12/5 — Let anisocytose. Udtalt polychromasi og normoblastose. Enkelte polychrome makrocyter.
D. 16/5 — Flere polychrome makrocyter.
D. 19/5 — Udtalt aniso-mikro-megalocytose og udtalt polychromasi. En del normoblaster. Enkelte typiske megaloblaster og chromogonier.

D. 22/5 *Sektion:*

Pulmones: I højre øverste lap findes et 1-øre stort, hvidt infarkt med kødet, sorteblaa omgivelser.

Ecchymoser i tracheo-bronchus og masser af lyst, skummende sekret i disse.

Renes: Smaa hæmorrhagiske infarkter i barken. Undersøgelsen af de øvrige organer frembyder intet abnormt.

Tabel LX.

Kanin 28, sølvgraa bæver, han. *Coli-præcipitat.*

Dato	Dosis	Chromocyter	Hb. pCt.	Index color	Leukocyter	Lymfocyter pCt.	Middeldiameter
7/5	0,25 cm³ (st. 5)	7081000	94	0,66 (1,00)	8010	65,00	7,25
8/5	0,50 — (st. 5)	6391000	88	0,69 (1,05)	15900	59,75	
9/5	1,00 — (st. 5)	5520000	85	0,77 (1,17)	13200		
10/5	1,00 — (st. 6)	5482000	83	0,75 (1,14)	18300	49,75	7,33
11/5	1,00 — (st. 7)	5563000	81	0,73 (1,11)	11690		
12/5	1,00 — (st. 8)	5061000	80	0,79 (1,20)	14900		
13/5	1,00 — (st. 9)	4980000	77	0,77 (1,17)	8600	78,75	
14/5	1,00 — (st. 10)	5093000	78	0,76 (1,15)	9500		7,66
15/5	1,00 — (st. 11)	5212000	70	0,67 (1,02)	8300	82,25	
17/5	1,00 — (st. 12)	5260000	74	0,70 (1,06)	20500	56,75	8,05

Dato	Dosis	Chromo-cyter	Hb. pCt.	Index color	Leuko-cyter	Lymfo-cyter pCt.	Middel-diameter
18/5	1,00 — (st. 13)	4941000	80	0,81 (1,23)	17670		
19/5	1,00 — (st. 14)	4912000	78	0,80 (1,21)	21300		
20/5	Dyret er bortløbet.						

Tabel LXI.

Dato	Eosino-file pCt.	Amfo-file pCt.	Baso-file pCt.	Lymfo-cyter pCt.	Mono-cyter pCt.	Diameter mindste	Diameter største	Diameter middel
7/5	3,25	24,75	0,00	65,00	7,00	5,25	9,00	7,25
8/5	9,25	36,00	0,00	59,75	3,00			
10/5	2,00	45,25	0,75	49,75	2,25	4,50	9,00	7,33
13/5	0,25	17,50	0,75	78,75	2,75			
14/5						3,75	11,25	7,66
15/5	0,75	15,50	0,25	82,25	1,25			
17/5	1,25	37,50	1,75	56,75	2,75	3,75	12,00	8,05

D. 7/5 findes: Isocytose, isochromi. Ingen polychromasi, ingen normoblaster.
Vitalfarvelige 2,5 %. Thrombocyter 583000.

D. 10/5 — En del polychromatiske celler, en del normoblaster.
Vitalfarvelige 8,5 %. Thrombocyter 983000.

D. 14/5 - Anisocytose, anisochromi, udtalt polychromasi. Nogle polychromatiske makrocyter.
Vitalfarvelige 14,5 %.

D. 17/5 — Et lignende billede som 14/5.
Ved injektionen d. 15/5 maa noget af opløsningen være injiceret perivasculært, idet der i dag findes en udtalt phlebitis og periphlebitis. Dette kan sikkert forklare den pludselig optrædende neutrofile leukocytose.
Vitalfarvelige 19,5 %. Thrombocyter: 1053000.

D. 18/5 — I tilslutning til injektionen faar dyret dyspnoe og tydelig trachealrallen, fænomener, jeg tyder som chock.

D. 19/5 Atter i dag tydeligt shock i direkte tilslutning til injektionen. Dyret retter sig dog atter i løbet af et par minutter.

Tabel LXII.

Kanin 51, hvid landkanin, hun. *Colibacil-præcipitat.*

Dato	Dosis	Chromo-cyter	Hb. pCt.	Index color	Leuko-cyter	Lymfo-cyter pCt.	Middel-diameter
4/1	0,25 cm³ (st. 5)	4945000	88	0,89 (1,00)	10400	63,25	7,40
5/1	0,50 — (st. 5)	5000000	82	0,82 (0,92)	15860	65,00	7,32
6/1	1,00 — (st. 5)	4900000	82	0,84 (0,94)	1400		7,69
7/1	1,00 — (st. 6)	4870000	76	0,78 (0,88)	4020	81,75	
8/1	1,00 — (st. 7)	4750000	75	0,79 (0,89)	5460	82,50	8,30
9/1	1,00 — (st. 8)	3830000	65	0,84 (0,94)		89,50	8,10
11/1	1,00 — (st. 9)	3720000	61	0,82 (0,92)	4060	92,25	9,30
12/1	1,00 — (st. 10)	3670000	54	0,74 (0,82)	15380	90,00	9,70
13/1	1,00 — (st. 11)	3270000	59	0,91 (1,02)	5800	92,75	
14/1	0,00 —	3000000	61	1,02 (1,15)	3200	93,75	

Tabel LXIII.

Dato	Eosino-file pCt.	Amfo-file pCt.	Baso-file pCt.	Lymfo-cyter pCt.	Mono-cyter pCt.	Diameter mindste	Diameter største	Diameter middel
4/1	2,75	28,25	2,00	63,25	3,75	6,00	9,00	7,40
5/1	1,25	29,25	1,75	65,00	2,75	6,00	9,00	7,32
6/1						5,25	9,00	7,69
7/1	0,25	15,50	0,75	81,75	1,75			
8/1	0,00	15,75	0,75	82,50	1,00	4,50	9,00	8,30
9/1	0,00	9,25	1,00	89,50	0,25	4,25	9,75	8,10
11/1	0,00	6,50	1,00	92,25	0,25	3,75	12,75	9,30
12/1	0,25	8,25	0,25	90,00	1,25	3,75	13,50	9,70
13/1	0,00	5,50	0,75	92,75	1,00			
14/1	0,00	5,25	0,25	93,75	0,75			

D. 4/1 findes: Isocytose, isochromi. Ingen polychromasi, ingen normoblaster.
Vitalfarvelige 0,5%.

D. 5/1 — Enkelte polychrome celler.
Vitalfarvelige 2,5 %.

D. 6/1 findes: En del polychromatiske celler, en del normoblaster.
Vitalfarvelige 5,5 %.

D. 8/1 — Let anisocytose. En del polychromatiske celler og en del normoblaster.

D. 11/1 — Aniso-mikro-megalocytose. Udtalt polychromasi. Enkelte typiske megaloblaster og normoblaster. Enkelte *Norris-Lebedeff-Faahræus'ske* celler.
Vitalfarvelige: 19,0 %.

D. 13/1 — Billedet ligner ganske det som under 11/1 beskrevet.

D. 15/1 — ved *sektion:* Peritoæum spejlende blank.
Hepar lysebrun, med tydelig acinøs tegning.
Renes: intet abnormt makroskopisk.
Cor: intet abnormt.
Pulmones: intet abnormt udover petecchier under pleura viscerale. Godt ⅔ af medullæ ossium tibiæ er rød marv, resterende ⅓ er en blanding af fedt- og rød marv.

Tabel LXIV.

Kanin 67, sort blanding, han. *Coli-præcipitat.*

Dato	Dosis	Chromocyter	Hb. pCt.	Index color	Leukocyter	Lymfocyter pCt.	Middeldiameter
16/4	0,50 cm³ (st. 5)	6200000	97	0,78 (1,00)	9660	59,75	7,28
17/4	1,00 — (st. 5)	6121000	95	0,78 (1,00)	16810	51,00	—
18/4	1,00 — (st. 6)	6410000	99	0,77 (0,99)	4380	49,75	7,39
20/4	1,00 — (st. 7)	4292000	72	0,84 (1,08)	7710	—	—
21/4	1,00 — (st. 8)	4910000	81	0,83 (1,06)	8200	—	—
22/4	1,00 — (st. 9)	3720000	70	0,95 (1,22)	9000	88,25	7,09
23/4	1,00 — (st. 10)	4491000	70	0,78 (1,00)	20050	59,75	—
24/4	1,00 — (st. 11)	3280000	62	0,94 (1,21)	38600	—	—

Dato	Dosis	Chromo-cyter	Hb. pCt.	Index color	Leuko-cyter	Lymfo-cyter pCt.	Middel-diameter
25/4	1,00 — (st. 12)	3250000	65	1,00 (1,28)	64300	48,75	7,89
26/4	1,00 — (st. 13)	3691000	55	0,74 (0,95)	58800	—	—
27/4	1,00 — (st. 14)	3360000	50	0,75 (0,96)	26300	—	—
28/4	2,00 — (st. 14)	2892000	54	0,94 (1,20)	18510	62,75	—

Dyret er fundet dødt ved aftenfodringen, men er ved en fejltagelse bortkastet før sektionen.

Tabel LXV.

Dato	Eosino-file pCt.	Amfo-file pCt.	Baso-file pCt.	Lymfo-cyter pCt.	Mono-cyter pCt.	Diameter mindste	Diameter største	Diameter middel
16/4	4,00	31,75	0,75	59,75	3,75	5,25	9,00	7,28
17/4	3,50	40,25	1,00	51,00	4,25	—	—	—
18/4	2,00	45,75	0,50	49,75	2,00	5,25	9,00	7,39
22/4	0,25	9,00	1,75	88,25	0,75	3,75	10,50	7,09
23/4	0,00	39,75	0,25	59,75	0,25			
25/4	0,25	48,25	1,75	48,75	1,50	3,00	13,50	7,89
28/4	0,00	34,25	0,25	62,75	2,75			

D. 16/4 findes: Isocytose, isochromi. En enkelt normoblast.
Vitalfarvelige: 1,5 %. Thrombocyter: 587000.

D. 18/4 — Isocytose. En del polychrome celler og normoblaster.
Vitalfarvelige 3 %. Thrombocyter: 997000.

D 22/4 — Aniso-cytose, udtalt polychromasi og normoblastose. Enkelte *Norris-Lebedeff-Faahræus'ske* celler.
Vitalfarvelige: 16 %. Thrombocyter: 797000.

D. 23/4: Ved injektionen igaar er der injiceret noget af opløsningen perivenøst, og i dag findes en varm, øm periphlebit langs v. øres randvene. Deri findes sikkert forklaringen paa den neutrofile leukocytoses pludselige indsætten.

D. 25/4: Baade injektionen igaar og idag er forbundet med store vanskeligheder, og en del af opløsningen er desværre injiceret perivenøst. Udtalt aniso-mikro-megalocytose.

Udtalt polychromasi og normoblastose. Enkelte typiske megaloblaster. Talrige *Norris-Lebedeff-Faahræus'ske* celler.

Vitalfarvelige: 21,5 %.

D. 28/4: Først idag lykkes det helt at give injektionen intravenøst. Der er udtalt aniso-mikro-megalocytose. En del polychrome celler og enkelte normoblaster og megaloblaster. En del *Norris-Lebedeff-Faahræus'ske* celler.

Ved hjælp af daglige intravenøse injektioner af bacterium Coli-endotoxin i stigende doser fremkaldte jeg hos kanin 35 en typisk hæmolytisk, hyperchrom, megalocytær, leukopenisk anæmi. Chromocyttallet faldt nemlig fra 5015000 til 1490000, efter en forbigaaende stigning anden forsøgsdag. Samtidig reduceredes hæmoglobinet fra 84 til 39 %, og index colorimetricus steg fra 0,84 (1,00) til 1,30 (1,55).

Regenerationen var i begyndelsen ren normoblastisk, men senere i forsøget optraadte ogsaa en megaloblastisk regeneration. Middeldiameteren steg derfor ogsaa fra 7,24 til 10,01, men faldt saa atter til 8,60, idet mikrocyterne tiltog i mængde de sidste dage. Leukocyttallet faldt fra 14600 til 3410, og samtidig opstod en relativ lymfocytose. 6' og 7' forsøgsdag var leukocyttallet ret betydeligt forøget; forklaringen maa sikkert søges i, at en del af injektionsvædsken var blevet injiceret perivenøst, grundet paa stærk uro hos dyret. Jeg har nemlig gang paa gang kunnet iagttage en saadan stigning af leukocyttallet dagen efter en subcutan injektion.

Thrombocyttallet faldt fra 863000 til 28000, og samtidig optraadte talrige gigantothrombocyter, samt lange »perlerækker« af thrombocyter.

Ved sektionen paavises en udtalt anæmia organorum, hæmorrhagisk diathese, ascites og hyperthrofi af medulla oss. rubrum.

Ved mikroskopi af medulla oss. viser denne følgende: marven er en udtalt chromoblastisk marv, idet der findes talrige chromocyter, baade normo- og megalocyter, talrige chromoblaster, baade normo- og megaloblaster, samt store, syncytie-agtigt lejrede, stærkt basofile celler med stor, lys, chromatinfattig

kærne. Enkelte steder træffer man overgange mellem disse celler og umodne, polychrome megaloblaster. Dels grundet paa den typiske lejring, og dels grundet paa overgangsformerne maa jeg tyde disse basofile celler som chromogonier. Det granulopotente system træder stærkt i baggrunden og bestaar af eosinofile-, amfofile-, og enkelte basofile leuko- og myelocyter. Megakaryocyterne synes at være tilstede i normalt antal, men det lykkes ikke at paavise granulering af disse. Lien viser ved mikroskopi ogsaa tydelige forandringer, idet folliklerne er ret sparsomt repræsenterede og meget smaa. Pulpa er derimod hyperthrofisk, og man træffer ogsaa talrige chromoblaster, baade normo- og megaloblaster, samt enkelte chromogonier. — Desuden store klumper af hæmoglobindetritus og hæmosiderin.

I hepar findes større og mindre hobe af myelocyter og leukocyter i det periportale rum og langs portagrenenes adventitia.

I enkelte kapillærer ser man store, stærkt basofile celler med leptochromatisk kærne, og enkelte af disse viser mitotisk konfiguration. Desuden findes, dels i *Kuffer'ske* celler og dels mellem levercellerne, hæmoglobindetritus og hæmosiderin.

I renes findes i pyramiderne strøg af rundceller, hvoraf enkelte ved granulafarvning afslører sig som amfofile myelocyter og leukocyter. I tubuli contorti's epithelier, eller spredt mellem disse, ses fine hæmosiderinkorn.

Ved mikroskopi af mesenterialglandel finder man i marvstrengene spredte myelocyter, overvejende amfofile, og i randsinus en del megaloblaster og store, basofile celler med leptochromatisk kærne.

Hos kanin 30 kan jeg ligeledes fremkalde en hæmolytisk, hyperchrom, megalocytær, leukopenisk anæmi ved daglige intravenøse injektioner af bacterium Coli-endotoxin i stigende doser.

Chromocyttallet falder nemlig fra 5661000 til 2131000, efter en forbigaaende stignig anden forsøgsdag. Samtidig reduceres hæmoglobinet fra 85 til 36 %. Index colorimetricus stiger fra 0.75 (1,00) til 0,85 (1,13). Regenerationen er i begyndelsen ren normoblastisk, men lidt længere henne i forsøget optræder en del megaloblaster og megalocyter, hvorfor middeldiameteren ogsaa stiger fra 7,33 til 8,25.

Leukocyterne aftog fra 11100 til 3100, og samtidig fremkom en relativ lymfocytose.

Ved sektionen paavistes udtalt anæmi organorum, degeneratio mycardii (?), hyperthrofia lien. et medullæ oss. rubr.

Hos kanin 67 kan jeg ogsaa fremkalde en hæmolytisk, megalocytær anæmi. Denne anæmi er derimod ikke sikker hyperchrom, idet index svinger omkring 1. Desuden opstaar en udtalt leukocytose.

Aarsagen maa sikkert søges i følgende: en del dage er jeg kommet til at injicere endotoxinet perivenøst, og derved er opstaaet periphlebiter.

Udover en enkelt dag, skete der ikke store forskydninger i leukocyternes procentiske forhold.

Hos kanin 51 fremkaldte jeg ved daglige injektioner af bacterium Coli-endotoxin i stigende doser en hæmolytisk, megalocytær, leukopenisk anæmi.

Chromocyttallet faldt fra 4954000 til 3000000, og samtidig faldt hæmoglobinværdien fra 88 til 61 %. Index colorimetricus faldt fra 0,89 (1,00) til 0,74 (0,82), men steg saa til 1,02 (1,15). Regenerationen var ogsaa i begyndelsen ren normoblastisk, men lidt henne i forsøget optraadte ogsaa en del megalocyter og megaloblaster. Middeldiameteren steg fra 7,40 til 9,70.

Leukocyttallet faldt, med en enkelt dags undtagelse, fra 10400 til 3200, og samtidig opstod en relativ lymfocytose.

Ved sektionen paavistes en hæmorrhagisk diathese, men derimod ingen hyperthrofi af medulla ossium rubrum.

Ved daglige intravenøse injektioner af bacterium Coli-endotoxin i stigende doser paa kanin 27 fremkaldte jeg en let, hæmolytisk, megalocytær anæmi.

Chromocyttallet faldt fra 5870000 til 3403000, samtidig reduceredes hæmoglobinet fra 88 til 55 %. Index colorimetricus holdt sig ved 1. Regenerationen var ogsaa her i begyndelsen ren normoblastisk, men senere optraadte en del megalocyter og megaloblaster. Middeldiameteren steg derfor fra 7,53 til 7,88.

Derimod holdt leukocyttallet sig nærmest konstant, og der skete ikke større forskydning i leukocyternes procentiske forhold.

Ved sektionen fandtes et infarkt i højre lunge, samt en hæmorrhagisk diathese.

Ved daglige intravenøse injektioner af bacterium Coli-endo-

toxin i stigende doser fremkaldte jeg paa kanin 28 en lettere, hæmolytisk, hyperchrom, megalocytær anæmi.

Chromocyttallet faldt fra 7081000 til 4912000, samtidig reduceredes hæmoglobinet fra 94 til 78 %. Index colorimetricus steg fra 0,66 (1,00) til 0,80 (1,21). Ogsaa her var regenerationen i begyndelsen ren normoblastisk, for senere ogsaa at blive megaloblastisk. Middeldiameteren steg fra 7,25 til 8,05.

Leukocyttallet var de fleste dage tydeligt forhøjet, og ogsaa hos denne kanin optraadte periphlebiter, grundet paa perivenøs injektion.

Desværre løb dyret bort, saa forsøget kunde ikke fortsættes.

Hos kanin 29 injiceredes de første 7 dage samme dosis endotoxin (med undtagelse af første dag, da dosis kun var halv saa stor). Derefter steg jeg med dosis de følgende 7 dage. Herved fremkaldtes kun en ganske let anæmi, og denne var ikke hyperchrom, og regenerationen var ren normoblastisk. Middeldiameteren reduceredes derfor ogsaa fra 7,51 til 7,11.

De resterende 6 kaniner, nemlig nrr. 25, 33, 34, 36, 48, 68, døde i forsøgenes første dage.

For lettere oversigts skyld er ogsaa disse forsøg opstillet skematisk i følgende tabel:

Tabel LXVI.

Kanin nr.	Anæmi	Hæmolyse	Hyperchromi	Megalocytose	Leukopeni	Relativ Lymfocytose	Eosinofili
35.	+	+	+	+	+	+	÷
30.	+	+	+	+	+	+	÷
67.	+	+	?	+	÷	÷	÷
51.	+	+	(+)	+	+	+	÷
27.	(+)	+	(+)	+	÷	÷	÷
28.	(+)	+	+	+	÷	÷	÷
29.	+	+	+	÷	÷	÷	÷
33. 34. 36. 48. 68. 69.	døde i forsøgenes første dage.						

FORSØG MED INJEKTION AF BACTERIUM COLI-AUTOLYSAT

Til disse forsøg er anvendt 6 kaniner, nemlig nrr. 12, 38, 39, 40, 41 og 42.

Autolysatet indeholder, foruden proteinstofferne, ogsaa de lipoide, æther-alkoholopløselige stoffer fra bacterielegemerne. I hosstaaende tabeller findes ved injektionerne fremkaldte forandringer i blodet opskrevet, samt resumé over de opnaaede resultater.

Tabel LXVII.

Kanin 38, harekanin, hun. *Colibacil-Autolysat.*

Dato	Dosis	Chromocyter	Hb. pCt.	Index color	Leukocyter	Lymfocyter pCt.	Middeldiameter
13/10	0,25 cm³ (st. 5)	5330000	82	0,77 (1,00)	6400	61,00	7,32
14/10	0,50 — (st. 5)	5881000	88	0,75 (0,97)	14900	55,75	—
15/10	0,50 — (st. 5)	5360000	82	0,77 (1,00)	20410	45,25	7,63
16/10	0,50 — (st. 6)	4634000	75	0,81 (1,05)	10000	40,50	—
17/10	1,00 — (st. 6)	6152000	82	0,67 (0,87)	12610	83,75	—
18/10	1,00 — (st. 7)	5380000	68	0,63 (0,82)	11370	91,25	7,01
19/10	1,00 — (st. 7)	4631000	71	0,76 (0,99)	10630	72,75	—
20/10	1,00 — (st. 8)	4393000	68	0,77 (1,00)	15900	71,25	7,21
21/10	1,00 — (st. 9)	5135000	82	0,80 (1,04)	10730	73,50	—
22/10	1,00 — (st. 10)	4382000	61	0,70 (0,91)	8420	77,00	—
23/10	2,00 — (st. 10)	3334000	57	0,85 (1,10)	9850	83,75	7,26
24/10	3,00 — (st. 10)	2233000	33	0,73 (0,95)	4000	79,75	—
25/10	0,00 —	1500000	24	0,80 (1,04)	5320	—	—

Tabel LXVIII.

Dato	Eosino-file pCt.	Amfo-file pCt.	Baso-file pCt.	Lymfo-cyter pCt.	Mono-cyter pCt.	Diameter mindste	Diameter største	Diameter middel
13/10	2,25	27,25	0,50	61,00	9,00	6,00	8,25	7,32
14/10	0,25	40,00	1,25	55,75	2,25	—	—	—
15/10	2,00	43,25	0,25	45,25	9,25	5,25	8,25	7,63
16/10	0,25	45,25	9,25	40,50	4,75	—	—	—
17/10	0,50	12,25	0,75	83,75	2,75	—	—	—
18/10	0,00	6,25	0,25	91,25	2,25	4,50	9,00	7,01
19/10	0,00	21,25	2,50	72,25	4,00	—	—	—
20/10	0,25	22,50	0,75	71,25	5,25	4,50	10,50	7,21
21/10	0,75	19,00	0,50	73,50	6,25	—	—	—
22/10	0,75	18,50	0,75	77,00	3,00	—	—	—
23/10	0,25	13,25	0,50	83,75	2,25	3,00	12,00	7,76
24/10	0,25	17,50	0,75	79,75	1,75	—	—	—

D. 13/10 findes: Normocytose, isochromi. Ingen polychromasi, ingen normoblaster.
Vitalfarvelige: 0,5 %.

D. 14/10 — Ganske enkelte normoblaster.

D. 15/10 — Let anisocytose — ringe polychromasi, enkelte normoblaster.
Vitalfarvelige: 2,5 %.

D. 16/10 — Nogen polychromasi — enkelte normoblaster.

D. 18/10 — En del anisocytose — polychromasi og normoblastose.
Vitalfarvelige: 8,5 %.

D. 20/10 - Som d. 18/10. — Endvidere optræder en del polychromatiske makrocyter.

D. 22/10 Samme fund som d. 18/10. — Endvidere optræder enkelte typiske megaloblaster og polychrome megalocyter samt enkelte *Norris-Lebedeff-Faahræus'ske* celler.
Vitalfarvelige: 17 %.

D. 24/10 Stærk anisocytose, stærk polychromasi og stærk megalocytose. — Enkelte megaloblaster og normoblaster. — Talrige *Norris-Lebedeff-Faahræus'ske* celler.
Vitalfarvelige: 19,5 %.

D. 25/10 Som den 24/10.

Tabel LXIX.

Kanin 39, harekanin, hun. *Colibacil-Autolysat.*

Dato	Dosis	Chromo-cyter	Hb. pCt.	Index color	Leuko-cyter	Lymfo-cyter pCt.	Middel-diameter
15/10	0,50 cm³ (st. 5)	7620000	116	0,76 (1,00)	11800	37,25	7,66
16/10	1,00 — (st. 5)	6355000	95	0,75 (0,99)	10530	55,75	—
17/10	1,00 — (st. 6)	5895000	95	0,81 (1,07)	12190	70,75	—
18/10	1,00 — (st. 8)	5490000	93	0,85 (1,12)	9880	85,25	—
19/10	1,00 — (st. 9)	6000000	98	0,82 (1,08)	6700	76,50	7,11
20/10	1,00 — (st. 10)	5560000	88	0,79 (1,04)	9420	—	—
21/10	1,00 — (st. 11)	3260000	90	1,38 (1,82)	10800	93,00	6,99
22/10	1,00 — (st. 12)	4550000	90	0,99 (1,30)	4780	94,00	—
23/10	1,00 — (st. 13)	4480000	84	0,93 (1,22)	10460	—	—
24/10	2,00 — (st. 13)	5000000	82	0,82 (1,08)	12690	74,75	6,67
25/10	3,00 — (st. 13)	4260000	75	0,88 (1,16)	8350	—	—
26/10	5,00 — (st. 13)	3230000	68	1,05 (1,38)	7100	—	—

Dyret findes dødt ved aftenfodringen.

Er ved en fejltagelse destrueret før forudgaaende section.

Tabel LXX.

Dato	Eosino-file	Amfo-file	Baso-file	Lymfo-cyter	Mono-cyter	Diameter mindste	Diameter største	Diameter middel
	pCt.	pCt.	pCt.	pCt.	pCt.			
15/10	0,50	58,25	0,00	37,25	4,00	6,00	8,25	7,66
16/10	0,25	34,25	1,25	55,75	8,50	—	—	—
17/10	0,25	22,50	0,75	70,75	5,75	—	—	—
18/10	0,00	9,25	0,50	85,25	5,00	—	—	—
19/10	0,25	12,75	1,75	76,50	8,75	4,50	8,25	7,11
21/10	0,00	1,00	2,75	93,00	3,25	3,75	9,00	6,99
22/10	0,00	2,25	0,75	94,00	3,00	—	—	—
24/10	0,00	20,75	2,25	74,75	2,25	4,50	11,25	6,67

D. 15/10 findes: Isocytose, isochromi. Ingen polychromasi, ingen normoblaster.
Vitalfarvelige: 1 %.

D. 16/10 — Let polychromasi og enkelte normoblaster.
Vitalfarvelige: 6 %.

D. 19/10 — En del polychromasi og en del normoblaster.
Vitalfarvelige: 7,5 %.

D. 21/10 — Anisocytose, anisochromi. Udtalt polychromasi, enkelte normoblaster. En enkelt, men typisk megaloblast. Enkelte *Norris-Lebedeff-Faahræus'ske* celler.

D. 24/10 — Anisocytose, mikro-megalocytose (11,25 μ).
Vitalfarvelige: 6 %.
En del polychromasi, en del normoblaster, en enkelt megaloblast. En del *Norris-Lebedeff-Faahræus'ske* celler.

Tabel LXXI.

Kanin 41, blaa bæver, hun. *Colibacil-Autolysat.*

Dato	Dosis	Chromo-cyter	Hb. pCt.	Index color	Leuko-cyter	Lymfo-cyter pCt.	Middel-diameter
10/11	0,25 cm³ (st. 5)	5345000	95	0,89 (1,00)	12000	74,50	7,36
11/11	0,50 — (st. 5)	5810000	95	0,82 (0,92)	19310	53,00	7,48
12/11	1,00 — (st. 5)	6080000	102	0,84 (0,94)	19490	37,25	7,04
13/11	1,00 — (st. 6)	5665000	92	0,81 (0,91)	17380	42,75	7,60
14/11	1,00 — (st. 7)	5885000	88	0,75 (0,84)	5640	81,25	7,38
15/11	1,00 — (st. 8)	5140000	95	0,92 (1,03)	18320	40,00	7,64
16/11	1,00 — (st. 9)	5300000	95	0,90 (1,01)	12800	27,25	7,01
17/11	1,00 — (st. 10)	5800000	95	0,82 (0,92)	7280	31,25	6,82
18/11	2,00 — (st. 10)	5211000	94	0,90 (1,01)	6310	—	—

19/11 Venerne paa begge øren er ikke passable mere, grundet paa obliterende phlebiter og begyndende munification.

Tabel LXXII.

Dato	Eosino-file pCt.	Amfo-file pCt.	Baso-file pCt.	Lymfo-cyter pCt.	Mono-cyter pCt.	Diameter mindste	Diameter største	Diameter middel
10/11	1,50	18,25	0,00	74,50	5,75	6,00	8,25	7,36
11/11	2,75	39,25	1,25	53,00	3,75	6,00	8,25	7,48
12/11	1,75	58,50	0,25	37,25	2,25	6,00	8,25	7,04
13/11	0,00	51,25	0,25	42,75	5,75	5,25	8,25	7,60
14/11	0,00	13,25	0,50	81,25	5,00	5,25	8,25	7,38
15/11	0,25	52,75	0,75	40,00	6,25	4,50	8,25	7,64
16/11	0,00	63,50	0,25	27,25	9,00	3,75	8,25	7,01
17/11	1,75	54,00	2,25	31,25	10,75	3,75	8,25	6,82

D. 10/11 findes: Isocytose, isochromi. En enkelt polychromatisk celle. Ingen normoblaster.
Vitalfarvelige: 0,5 %.

D. 12/11 — Let polychromasi. En del normoblaster.
Vitalfarvelige: 6,5 %.

D. 14/11 — Ringe anisocytose — let polychromasi, enkelte normoblaster.
Vitalfarvelige: 11,5 %.

D. 16/11 — Mere udtalt anisomikrocytose — en del polychromasi og en del normoblaster.
Vitalfarvelige: 9,5 %.

Tabel LXXIII.

Kanin 42, harekanin, han. *Colibacil-Autolysat.*

Dato	Dosis	Chromo-cyter	Hb. pCt.	Index color	Leuko-cyter	Lymfo-cyter pCt.	Middel-diameter
18/11	0,5 cm³ (st. 5)	5600000	88	0,79 (1,00)	10620	51,00	7,32
19/11	1,00 — (st. 5)	5820000	95	0,82 (1,04)	13800	72,75	—
20/11	1,00 — (st. 6)	5680000	87	0,76 (0,96)	12950	55,50	7,19
21/11	1,00 — (st. 7)	5450000	88	0,81 (1,03)	5260	68,75	7,42
22/11	1,00 — (st. 8)	4920000	82	0,84 (1,06)	18280	71,75	—

Dato	Dosis	Chromo-cyter	Hb. pCt.	Index color	Leuko-cyter	Lymfo-cyter pCt.	Middel-diameter
23/11	1,00 — (st. 9)	4870000	73	0,75 (0,95)	14610	56,75	—
24/11	1,00 — (st. 10)	4331000	80	0,92 (1,16)	8400	77,75	7,01
25/11	1,00 — (st. 11)	4510000	84	0,93 (1,18)	18610*)	46,25	7,43
26/11	1,00 — (st. 12)	2520000	71	1,42 (1,80)	13450	38,75	7,99
27/11	2,00 — (st. 13)	2471000	75	1,53 (1,94)	26890	22,50	7,80
28/11	0,00 —	2270000	61	1,36 (1,72)	18400	25,75	—
29/11	0,00 —	3201000	68	1,06 (1,34)	11910	39,50	7,56
8/12	0,00 —	3940000	68	0,86 (1,09)	4700	63,25	7,01
9/12	0,00 —	3891000	61	0,78 (0,99)	7580	—	7,10
11/12	0,00 —	3951000	71	0,90 (1,14)	10570	72,75	6,88
16/12	0,00 —	4470000	68	0,76 (0,96)	—	—	—
22/12	0,00 —	4800000	70	0,73 (0,92)	—	—	—
15/1	0,00 —	6101000	95	0,78 (0,99)	13130	68,25	6,56

*) Betændelse i venstre Øre.

Tabel LXXIV.

Dato	Eosino-file pCt.	Amfo-file pCt.	Baso-file pCt.	Lymfo-cyter pCt.	Mono-cyter pCt.	Diameter mindste	Diameter største	Diameter middel
18/11	0,75	45,00	0,75	51,00	2,50	6,00	8,25	7,32
19/11	1,00	19,00	1,25	72,75	6,00	—	—	—
20/11	0,75	36,00	1,50	55,50	6,25	6,00	8,25	7,19
21/11	2,25	10,75	5,00	68,75	3,25	6,00	8,25	7,42
22/11	0,75	21,50	1,25	71,75	4,75	—	—	—
23/11	0,75	36,75	1,25	56,75	4,50	—	—	—
24/11	0,00	14,75	0,25	77,75	7,25	5,25	9,00	7,01
25/11	0,50	49,25	0,25	46,25	4,00	3,75	11,25	7,43
26/11	0,75	51,50	1,75	38,75	7,25	3,00	13,50	7,99
27/11	1,25	63,50	3,00	22,50	9,75	3,75	15,75	7,80
28/11	1,25	60,75	2,00	25,75	10,25	—	—	—
29/11	2,75	45,00	1,25	39,50	11,50	3,00	14,25	7,56
8/12	4,25	16,00	1,75	63,25	14,75	3,75	12,75	7,01
9/12	—	—	—	—	—	3,75	9,75	7,10
11/12	0,25	18,25	0,00	72,75	8,75	3,75	9,00	6,88
15/1	1,25	20,00	0,75	68,25	9,75	3,75	8,25	6,56

D. 18/11 findes: Isocytose, isochromi. En enkelt polychrom celle. Ingen normoblaster.
Vitalfarvelige: 0,0 %.

D. 20/11 — Isocytose. En del polychromasi.
Vitalfarvelige: 4,5 %.

D. 21/11 — Tiltagende polychromasi. Enkelte normoblaster.
Vitalfarvelige: 10 %.

D. 24/11 — Anisocytose. Udtalt polychromasi og normoblastose. Enkelte makrocyter. Enkelte *Norris-Lebedeff-Faahræus'ske* celler.
Vitalfarvelige: 18,5 %.

D. 25/11 — Stærk anisocytose, polychromasi, anisochromi og normoblastose. Enkelte typiske megaloblaster og en del polychrome megalocyter. En del *Norris-Lebedeff-Faahræus'ske* celler.
Der er opstaaet en ret kraftig betændelse i det øre, som hidtil er benyttet til injektionerne — dette forklarer den amfofile leukocytose.
Vitalfarvelige: 15,5 %.

D. 27/11 — Udtalt megalocytose, enkelte normo- og megaloblaster. Talrige *Norris-Lebedeff-Faahræus'ske* celler.
Vitalfarvelige: 21,5 %.

D. 29/11 — som 27/11.
Vitalfarvelige: 18,5 %.

D. 9/12 Aniso-mikro-makrocytose. Talrige polychrome celler. En del normoblaster. Ingen *Norris-Lebedeff-Faahræus'ske* celler. Betændelsesprocessen i venstre øre er gaaet fuldstændig i ro.
Vitalfarvelige: 28,0 %.

D. 15/1 Aniso-mikrocytose.; Enkelte polychome celler. En enkelt normoblast.
Vitalfarvelige: 8,5 %.

D. 16/1 — Dyret dræbes ved æthernarkose. Ved paafølgende section paavises intet abnormt udover en udtalt fedtdegeneration af hepar. —

Tabel LXXV.

Kanin 12, harekanin, hun. *Colibacil-Autolysat.*

Dato	Dosis	Chromo-cyter	Hb. pCt.	Index color	Leuko-cyter	Lymfo-cyter pCt.	Middel-diameter
13/10	0,25 cm³ (st. 5)	5331000	82	0,77 (1,00)	6480	61,25	7,32
14/10	0,50 — (st. 5)	5883000	88	0,75 (0,97)	14910	55,25	—
15/10	1,00 — (st. 5)	5360000	82	0,77 (1,00)	20430	45,50	7,63
16/10	1,00 — (st. 6)	4634000	75	0,81 (1,05)	10220	40,50	—
17/10	1,00 — (st. 7)	6152000	82	0,67 (0,87)	12670	93,00	—
18/10	1,00 — (st. 8)	5380000	68	0,63 (0,82)	11300	91,25	7,01
19/10	1,00 — (st. 9)	4631000	71	0,76 (0,99)	10680	72,75	—
20/10	1,00 — (st. 10)	4393000	68	0,77 (1,00)	15930	71,00	—
21/10	1,00 — (st. 11)	5135000	82	0,80 (1,04)	10700	73,50	7,23
22/10	1,00 — (st. 12)	4382000	61	0,70 (0,91)	8490	77,25	—
23/10	1,00 — (st. 13)	3334000	57	0,85 (1,10)	9800	—	—
24/10	1,00 — (st. 14)	2233000	33	0,73 (0,95)	4000	92,25	7,88
25/10	0,00 —	1500000	24	0,80 (1,04)	5300	—	—

Dyret findes dødt ved aftenfodringen.

Tabel LXXVI.

Dato	Eosino-file pCt.	Amfo-file pCt.	Baso-file pCt.	Lymfo-cyter pCt.	Mono-cyter pCt.	Diameter mindste	Diameter største	Diameter middel
13/10	2,00	27,25	0,75	61,25	8,75	5,25	8,25	7,32
14/10	0,25	40,50	1,75	55,25	2,25	—	—	—
15/10	1,75	44,00	0,00	45,50	8,75	5,28	8,25	7,63
16/10	0,25	44,75	9,25	40,50	5,25	—	—	—
17/10	0,00	5,00	0,00	93,00	2,00	—	—	—
18/10	0,25	6,25	0,25	91,25	2,00	3,75	9,00	7,01
19/10	0,00	20,50	2,75	72,75	4,00	—	—	—
20/10	0,00	21,50	1,75	71,00	5,75	—	—	—
21/10	0,00	19,25	0,00	73,50	7,25	4,00	9,00	7,23
22/10	0,25	19,00	0,75	77,25	2,25	—	—	—
24/10	0,00	6,75	0,25	92,25	0,75	3,00	13,50	7,88

D. 13/10 findes: Isocytose, isochromi. Ingen polychromasi — ingen normoblastose.
Vitalfarvelige: 1,5 %.

D. 14/10 — Samme fund som 13/10 — dog enkelte normoblaster.

D. 15/10 — Let anisocytose og polychromasi. Enkelte normoblaster.
Vitalfarvelige: 3,0 %.

D. 18/10 — Som 15/10.

D. 21/10 — Anisocytose, normoblastose og polychromasi. Enkelte makrocyter.
Vitalfarvelige: 8,5 %.

D. 23/10 — Stærk anisocytose, polychromasi og megalocytose. Enkelte typiske megaloblaster og normoblaster.
Vitalfarvelige: 7,5 %.

D. 25/10 — Dyreet dødt ved aftenfodringen.

Tabel LXXVII.

Kanin 40, belgisk kæmpe, hun. *Colibacil-Autolysat.*

Dato	Dosis	Chromocyter	Hb. pCt.	Index color	Leukocyter	Lymfocyter pCt.	Middeldiameter
27/10	0,25 cm³ (st. 5)	5455000	88	0,81 (1,00)	10100	70,75	7,31
28/10	0,50 — (st. 5)	5865000	88	0,75 (0,92)	12880	73,00	7,44
29/10	1,00 — (st. 5)	5730000	88	0,77 (0,95)	11710	86,25	7,99
30/10	1,00 — (st. 6)	4745000	84	0,88 (1,09)	14560	85,25	7,89
31/10	1,00 — (st. 7)	5000000	79	0,79 (0,98)	11000	84,50	7,64
2/11	1,00 — (st. 8)	4425000	71	0,80 (0,99)	9370	76.75	7,90
3/11	1,00 — (st. 9)	4410000	71	0,81 (1,00)	10280	82,75	—
4/11	1,00 — (st. 10)	3670000	54	0,75 (0,91)	8780	87,75	8,37
5/11	1,00 — (st. 11)	3620000	65	0,90 (1,11)	69-0	97,75	—
6/11	1,00 — (st. 12)	2395000	71	1,48 (1,83)	4100	93,00	8,27

Dato	Dosis	Chromo-cyter	Hb. pCt.	Index color	Leuko-cyter	Lymfo-cyter pCt.	Middel-diameter
7/11	1,00 — (st. 13)	3515000	71	1,01 (1,25)	20390	87,75	7,56
8/11	3,00 — (st. 13)	1895000	48	1,26 (1,56)	9560	90,50	9,54
9/11	0,00 —	839000	31	1,82 (2,25)	4320	96,25	8,94

Dyret er ved undersøgelsen nærmest moribund og findes dødt ved aftenfodringen.

10/11 Section. Dyret er allerede i stærk forraadnelse, men jeg fastslaar en udtalt anæmia organorum og »tigrering« af papillarmusklerne. I begge tibiæ og femora findes kun rød marv.

Tabel LXXVIII.

Dato	Eosino-file pCt.	Amfo-file pCt.	Baso-file pCt.	Lymfo-cyter pCt.	Mono-cyter pCt.	Diameter mindste	Diameter største	Diameter middel
27/10	2,25	20,25	2,00	70,75	4,75	6,00	8,25	7,31
28/10	0,25	21,25	2,75	73,00	2,75	6,00	8,25	7,44
29/10	0,00	7,00	1,00	86,25	5,75	3,75	9,00	7,99
30/10	0,25	8,25	1,75	85,25	4,50	3,75	9,00	7,89
31/10	0,25	8,75	0,75	84,50	5,75	3,75	9,00	7,64
2/11	0,00	16,75	0,75	76,75	5,75	5,25	11,25	7,90
3/11	0,25	14,25	0,00	82,75	2,75	—	—	—
4/11	0,75	8,25	0,25	87,75	3,00	4,50	12,75	8,37
5/11	0,00	1,25	0,00	97,75	1,00	—	—	—
6/11	0,00	6,25	0,00	93,00	0,75	3,75	13,50	8,27
7/11	0,25	11,75	0,50	87,75	1,75	4,50	13,50	7,66
8/11	0,25	6,75	1,00	90,50	1,50	3,00	15,75	9,54
9/11	0,00	3,00	0,50	96,25	0,25	3,00	14,25	8,94

D. 27/10 findes: Isocytose, isochromi. Ingen normoblaster.
Vitalfarvelige: 1,0 %. Thrombocyter: 956000.

D. 28/10 — Enkelte normoblaster, enkelte polychrome celler.
Resistensbestemmelse: begyndende hæmolyse: 0,48, halv hæmolyse: 0,40, total hæmolyse 0,30.

D. 29/10 — Let anisocytose, let polychromasi. Enkelte makrocyter, enkelte normoblaster.
Vitalfarvelige: 3,5 %. Thrombocyter: 1320000.

D. 31/10 — Udtalt anisocytose og polychromasi. En del normoblaster.
Vitalfarvelige: 5,0 %. Thrombocyter: 780000.

D. 2/11 findes: Udtalt aniso-mikro-megalocytose. En del megaloblaster, enkelte normoblaster. Ret stærk polychromasi.
Vitalfarvelige: 6,5 %. Thrombocyter: 900000.

D. 3/11 — Udtalt aniso-mikro-megalocytose og polychromasi. Enkelte megalo- og normoblaster.
Vitalfarvelige: 8,5 %.

D. 5/11 — Udtalt aniso-mikro-megalocytose, megaloblastose og normoblastose. Enkelte chromogonier.
Vitalfarvelige: 11,0 %. Thrombocyter: 498,000.
Resistensbestemmelse: begyndende hæmolyse: 0,58, halv hæmolyse: 0,50, total hæmolyse: 0,30.
Talrige *Norris-Lebedeff-Faahræus'ske* celler.

D. 7/11 — Samme billede som 5/11, endvidere enkelte *Cabot'ske* ringe.
Vitalfarvelige: 14,5 %. Thrombocyter: 183000.

Ved intravenøse injektioner af bacterium coli-autolysat i stigende doser paa kanin 40 fremkalder jeg en typisk, hæmolytisk, hyperchrom, megalocytær anæmi, med udtalt leukopenisk, relativ lymfocytose.

Chromocyterne faldt fra 5455000 til 839000, og samtidig reduceredes hæmoglobinet fra 88 til 31 %. Index colorimetricus steg fra 0,81 (1,00) til 1,82 (2,25). Regenerationen var ogsaa her ren normoblastisk i begyndelsen af forsøget, men snart optræder ogsaa megalocyter og megaloblaster. Middeldiameteren stiger derfor fra 7,31 til 8,94.

Leukocyterne reduceredes fra 10100 til 4320, af og til fandtes dog det høje tal — for exempel 11. forsøgsdag: 20390. Muligvis kan forklaringen søges i en urigtig injektion, det vil sige delvis perivenøs injektion. Der opstod en udtalt relativ lymfocytose. Thrombocyttallet reduceredes fra 956000 til 183000.

Hos denne kanin foretoges resistensbestemmelse 2. og 10. forsøgsdag. Resultaterne var følgende:

	hæmolyse. begyndende	hæmolyse. halv	hæmolyse. total
d. 28/10.....	0,48	0,40	0,30
d. 5/11.	0,58	0,50	0,30

Man ser heraf, hvorledes resistensbredden forøges under anæmiens progression, idet de fundne værdier ligger saa langt fra hinanden, at man sikkert kan udelukke forsøgsfejl. Desuden er disse resistensforsøg udført med skyldig hensyntagen til det »anæmiske fænomen«. Tiltrods for at dyret var i ret stærk forraadnelse, kunde jeg dog ved sectionen paavise en udtalt anæmia organorum og hyperthrofi af medulla ossium rubrum.

Hos kanin 42 kunde jeg ligeledes fremkalde en typisk, hæmolytisk, hyperchrom, megalocytær anæmi.

Chromocyttallet faldt fra 5600000 til 2270000, samtidig reduceredes hæmoglobinet fra 88 til 61 %. Index colorimetricus steg fra 0,79 (1,00) til 1,36 (1,72). Regenerationen var til at begynde med ren normoblastisk, men snart optraadte desuden megalocyter og megaloblaster. Middeldiameteren steg derfor fra 7,32 til 7,80. Naar stigningen i dette tilfælde ikke var saa udtalt, skyldtes det, som det ogsaa tydeligt fremgaar af skemaet, en meget udtalt mikrocytose.

Leukocyttallet viste atypiske svingninger, grundet paa perivenøse betændelsesprocesser, hvorfor der ogsaa fremkom en amfofil leukocytose.

Da jeg nu 11. forsøgsdag ophørte med injektionerne, gik dyret over i en tydelig normoblastisk absolut remission.

Efter at have været fri for injektioner i 48 dage var chromocyttallet steget fra 2270000 til 6101000. Samtidig var hæmoglobinet tiltaget fra 61 til 95 %. Index colorimetricus var derimod faldet fra 1,36 (1,72) til 0,78 (0,99).

I begyndelsen af remissionsperioden fandtes selvfølgelig en del megalocyter og megaloblaster, men efterhaanden forsvandt megalocytosen, og tilbage blev en ren normoblastisk regeneration.

Middeldiameteren faldt derfor fra 7,80 til 6,56.

Dyret dræbes ved æthernarcose den 59. forsøgsdag, og ved sectionen kan kun paavises fedtdegeneration af hepar, men ellers intet abnormt.

Hos kanin 39 lykkes det mig ogsaa, ved daglige intravenøse injektioner af bacterium coli-autolysat i stigende doser, at fremkalde en typisk, hæmolytisk, hyperchrom, megalocytær leukopenisk anæmi. Chromocyttallet faldt nemlig fra 7620000 til

3230000, og samtidig aftog hæmoglobinet fra 116 til 68 %. Index colorimetricus steg fra 0,76 (1,00) til 1,05 (1,38). Ogsaa hos dette dyr var regenerationen i begyndelsen ren normoblastisk, men snart optraadte ogsaa megaloblaster og megalocyter. Middeldiameteren faldt i dette tilfælde fra 7,66 til 6,67, grundet paa den stærkt udtalte mikrocytose.

Leukocyttallet faldt fra 11800 til 7100, og samtidig opstod en udtalt relativ lymfocytose.

Hos kanin 38 kunde jeg, ligeledes ved daglige intravenøse injektioner af bacterium coli-autolysat i stigende doser, fremkalde en hæmolytisk, megalocytær anæmi. Denne anæmi var ikke typisk, idet chromocyttallet faldt fra 5330000 til 1500000, men samtidig reduceredes hæmoglobinet fra 82 til 24 %, hvorfor index colorimetricus de fleste dage var mindre end 1. Regenerationen var den meste tid ren normoblastisk, men senere henne i forsøget optraadte ogsaa typiske megaloblaster og megalocyter.

Leukocyttallet steg indtil 3 gange begyndelsesværdien, men samtidig opstod en lymfocytose.

Hos kanin 41 kunde jeg, paa trods af samme teknik, ikke paavise store forandringer i blodet. Chromocyttallet svingede med ret smaa udslag omkring begyndelsesværdien, og hæmoglobinet viste heller ikke store svingninger. At der dog trods alt er sket et henfald af chromocyter, tyder den livlige regeneration paa. De vitalfarvelige chromocyters antal steg nemlig fra 0,5 % til 9,5 %, og samtidig opstod en veludtalt polychromasi og normoblastose.

I nedenstaaende skema findes den skematiske oversigt over resultaterne.

Tabel LXXIX.

Kanin nr.	Anæmi	Hæmolyse	Hyperchromi	Megalocytose	Leukopeni	Relativ Lymfocytose	Eosinofili
40.	+	+	+	+	+	+	÷
42.	+	+	+	+	÷	÷	÷
39.	+	+	+	+	+	+	÷
38.	+	+	÷	+	÷	÷	÷
41.	÷	(+)	÷	÷	÷	+	÷
12.	+	+	÷	(+)	+	÷	÷

FORSØG MED INJEKTION AF BACTERIUM TYFI-ENDOTOXIN

Injektion af bacterium tyfi-endotoxin er foretaget paa 5 kaniner, nemlig forsøgsdyrene nr. 86, 89, 90, 91 og 92.

Nedenfor vil man finde forsøgsprotokollerne, samt et resumé over de opnaaede resultater.

Tabel LXXX.

Kanin 86, belgisk kæmpe, han. *Tyfusendotoxin.*

Dato	Dosis	Chromo-cyter	Hb. pCt.	Index color	Leuko-cyter	Lymfo-cyter pCt.	Middel-diameter
14/10	0,25 cm³ (st. 5)	5839000	72	0,62 (1,00)	10000	69,25	7,31

Kaninen findes død ved aftenfodringen.

Tabel LXXXI.

Dato	Eosino-file pCt.	Amfo-file pCt.	Baso-file pCt.	Lymfo-cyter pCt.	Mono-cyter pCt.	Diameter mindste	Diameter største	Diameter middel
14/10	2,00	24,25	0,75	69,25	3,75	5,25	8,25	7,31

Tabel LXXXII.

Kanin 89, belgisk kæmpe, han. Tyfusendotoxin.

Dato	Dosis	Chromo-cyter	Hb. pCt.	Index color	Leuko-cyter	Lymfo-cyter pCt.
26/10	0,10 cm³ (st. 5)	5110000	72	0,71 (1,00)	14820	54,75
27/10	0,25 — (st. 5)	5871000	77	0,66 (0,93)	21200	11,25
28/10	0,50 — (st. 5)	4941000	67	0,68 (0,96)	23230	
29/10	0,50 — (st. 5)	5150000				
30/10	1,00 — (st. 5)	4600000	63	0,68 (0,96)	12700	39,25
1/11	1,00 — (st. 5)	4235000	60	0,71 (1,00)	11210	43,75
2/11	1,00 — (st. 6)	3650000	56	0,77 (1,08)	9000	53,25

Dato	Dosis	Chromo-cyter	Hb. pCt.	Index color	Leuko-cyter	Lymfo-cyter pCt.
3/11	1,00 — (st. 7)	3121000	52	0,84 (1,18)		
4/11	1,00 — (st. 8)	2753000	46	0,84 (1,18)	3210	81,75
5/11	1,00 — (st. 9)	2212000	40	0,91 (1,28)	2390	91,25
6/11	1,00 — (st. 10)	1998000	38	0,95 (1,34)	1310	96,75

7/11 Ved morgenfodringen findes dyret dødt; det er allerede i stærk forraadnelse.

Tabel LXXXIII.

Dato	Eosino-file pCt.	Amfo-file pCt.	Baso-file pCt.	Lymfo-cyter pCt.	Mono-cyter pCt.
26/10	3,75	34,00	0,25	54,75	7,25
27/10	1,25	82,75	0,75	11,25	4,00
30/10	0,75	56,00	0,75	39,25	3,25
1/11	0,00	54,25	0,00	43,75	2,00
2/11	0,75	44,50	1,25	53,25	0,25
4/11	0,00	15,50	2,75	81,75	0,00
5/11	0,00	6,75	1,00	91,25	1,00
6/11	0,00	2,75	0,25	96,75	0,25

D. 26/10 findes: Isocytose. En enkelt normoblast. Ganske faa polychrome celler.

D. 28/10 — Isocytose. Enkelte normoblaster. En del polychrome celler.

D. 1/11 — Let anisocytose. En del normoblaster og polychrome celler.

D. 3/11 — Udtalt anisocytose. En del normoblaster og polychrome celler, hvoraf nogle er makrocyter (10—11 μ).

Lymfocyterne begynder hist og her i præparatet at faa indkærvet kærne.

D. 5/11 — Udtalt aniso-mikro-megalocytose. Enkelte typiske megaloblaster, hyper- og polychrome megalocyter. Enkelte store chromogonier. Enkelte *Norris-Lebedeff-Faahræus'ske* celler.

De enkelte polynukleære celler, der findes, er enten partielt granulerede eller ugranulerede.

D. 7/11 *Sektion:* Dyret er i stærk forraadnelse, men jeg kan dog paavise en udtalt *anæmia organorum og hypertrofia medullæ oss. rub.*

Tabel LXXXIV.

Kanin 90, tysk schecken, han. Tyfusendotoxin.

Dato	Dosis	Chromo-cyter	Hb. pCt.	Index color	Leuko-cyter	Lymfo-cyter pCt.	Middel-diameter
26/10	0,50 cm³ (st. 5)	6610000	77	0,58 (1,00)	12990	53,75	7,18
27/10	1,00 — (st. 5)	6091000	71	0,58 (1,00)	13000	70,00	
28/10	1,00 — (st. 6)	4297000	72	0,84 (1,45)			
29/10	Kaninen findes død om morgenen.						

Tabel LXXXV.

Dato	Eosino-file pCt.	Amfo-file pCt.	Baso-file pCt.	Lymfo-cyter pCt.	Mono-cyter pCt.	Diameter mindste	Diameter største	Diameter middel
26/10	2,25	39,00	0,00	53,75	5,00	5,25	9,00	7,18
27/10	1,25	25,75	0,75	70,00	2,25			

Tabel LXXXVI.

Kanin 91, belgisk kæmpe, hun. Tyfusendotoxin.

Dato	Dosis	Chromo-cyter	Hb. pCt.	Index color	Leuko-cyter	Lymfo-cyter pCt.	Middel-diameter
8/12	0,10 cm³ (st. 5)	5480000	88	0,81 (1,00	9870	74,75	7,28
9/12	0,25 — (st. 5)	4150000	68	0,82 (1,01)	16910	43,00	
10/12	0,50 — (st. 5)	3971000	63	0,80 (0,99)			
12/12	1,00 — (st. 5)						
13/12	1,00 — (st. 6)	3230000	63	0,96 (1,19)	8730	67,75	7,00
14/12	1,00 — (st. 7)						
15/12	1,00 — (st. 8)	2951000	46	0,78 (0,96)	3210	98,25	7,51
16/12	1,00 — (st. 9)						
17/12	1,00 — (st. 10)	2313000	55	1,20 (1,48)	2890	99,00	7,71
18/12	0,00 —	1920000	49	1,30 (1,60)	3230	100,00	
19/12	Kl. 8 morgen findes dyret døende.						

Tabel LXXXVII.

Dato	Eosino-file pCt.	Amfo-file pCt.	Baso-file pCt.	Lymfo-cyter pCt.	Mono-cyter pCt.	Diameter mindste	Diameter største	Diameter middel
8/12	1,25	20,00	0,25	74,75	3,75	5,25	9,00	7,28
13/12	0,25	30,00	0,00	67,75	2,00	3,75	8,25	7,00
15/12	0,00	1,00	0,00	98,25	0,75	3,00	10,50	7,51
17/12	0,00	0,75	0,00	99,00	0,25	2,25	13,50	7,71
18/12	0,00	0,00	0,00	100,00	0,00			

D. 8/12 findes: Isocytose og isochromi. Ingen normoblaster.
Vitalfarvelige: 2,5 %. Thrombocyter: 1235000.

D. 13/12 — Aniso-mikro-makrocytose. En del polychromasi og en del normoblaster.
Vitalfarvelige: 4,5 %. Thrombocyter: 835000.

D. 15/12 — Aniso-mikro-megalocytose. Talrige polychrome celler og en del normoblaster. Enkelte typiske megalocyter. Lymfocyterne viser indkærvede kærnekonfigurationer.
Vitalfarvelige: 9 %. Thrombocyter: 413000.

D. 17/12 — Aniso-mikro-makrocytose. Udtalt polychromasi. Ingen normo- eller megaloblaster.
Vitalfarvelige: 6,5 %. Thrombocyter: 195000.

D. 19/12 *Sektion* (lige post mortem):
Dyret er lidt afmagret. I *peritoneum* er en del klar vædske. Der er ingen petecchier subperitonealt. *Lien* er meget forstørret, mørkerød, sprød. *Hepar* er lys, med tydelig acinøs tegning. *Renes* er lyse, med lidt forvisket tegning. *Ventrikelindholdet* reagerer ikke paa Boas eller Kongo.
Der findes lidt vædske i pericard og pleurarum. Der er enkelte ecchymoser under pericard, pleura viscerale og endocard.
Der ses tydelig, lys tegning paa højre mm. papillares.
Der er ingen pneumoniske foci. Der findes ecchymoser i tracheo-bronchus. Marven i *tibiæ* er rød. Der paavises i udstrøg herfra talrige megalo-

cyter, normocyter, normo- og megaloblaster og chromogonier, men kun hist og her ses en partiel azurophil granuleret myelocyt.

Tabel LXXXVIII.

Kanin 92, tysk schecken, han. Tyfusendotoxin.

Dato	Dosis	Chromo-cyter	Hb. pCt.	Index color	Leuko-cyter	Lymfo-cyter pCt.	Middel-diameter
8/12	0,25 cm³ (st. 5)	6040000	86	0,71 (1,00)	10110	97,00	7,50
10/12	0,50 — (st. 5)	6023000	87	0,73 (1,03)	7590	75,00	
11/12	1,00 — (st. 5)	5783000	83	0,72 (1,01)	6990	77,75	7,21
12/12	1,00 — (st. 6)						
13/12	1,00 — (st. 7)	4690000	81	0,86 (1,21)	9730	71,25	7,29
14/12	1,00 (st. 8)						
15/12	1,00 (st. 9)						
16/12	1,00 — (st. 10)	3300000	53	0,80 (1,13)	5700	89,75	8,09
17/12	2,00 — (st. 10)	3100000	54	0,87 (1,23)	5000		
18/12	0,00 —	2751000	52	0,95 (1,34)			

Tabel LXXXIX.

Dato	Eosino-file pCt.	Amfo-file pCt.	Baso-file pCt.	Lymfo-cyter pCt.	Mono-cyter pCt.	Diameter mindste	Diameter største	Diameter middel
8/12	1,50	15,75	0,00	79,00	3,75	5,25	8,25	7,50
10/12	0,50	21,50	0,00	75,00	3,00	4,50	9,00	7,21
13/12	0,00	25,50	0,50	71,25	2,75	3,75	11,25	7,29
16/12	0,00	8,00	0,50	89,75	1,75	3,75	15,00	8,09

D. 8/12 findes: Isocytose og isochromi. Ingen normoblaster og ingen polychrome celler.
Vitalfarvelige: 1,5 %. Thrombocyter: 1013000.

D. 10/12 — Isocytose. Enkelte polychrome celler, enkelte normoblaster.

D. 13/12 findes: Let anisocytose. En del polychromasi og en del normoblaster.

D. 16/12 — Udtalt aniso-mikro-makrocytose og polychromasi. Enkelte megaloblaster og normoblaster. Enkelte *Norris-Lebedeff-Faahræus'ske* celler.

D. 18/12 — Udtalt aniso-mikro-megalocytose og polychromasi. Enkelte megaloblaster og normoblaster. En del *Norris-Lebedeff-Faahræus'ske* celler.

D. 19/12 — Dyret dødt. Der foretages ikke sektion.

Ved injektion af tyfus bacil-endotoxin opnaaes følgende resultater:

Ved daglige intravenøse injektioner af *Bacterium Tyfi-Endotoxin* i stigende doser fremkaldes paa kanin 89 en typisk hæmolytisk hyperchrom, megalocytær, leukopenisk anæmi.

Chromocyttallet reduceres fra 5110000 til 1998000, og samtidig hermed reduceres hæmoglobinet fra 72 til 38 %. Ogsaa i dette tilfælde fremkommer en lille stigning af chromocyttallet efter den første injektion. Index colorimetricus stiger, efter et lille forbigaaende fald, fra 0,71 (1,00) til 0,95 (1,34). Regenerationen var i begyndelsen ren normoblastisk, men snart optraadte ogsaa megaloblaster. Diameteren er desværre ikke maalt i dette tilfælde.

Leukocyttallet stiger stærkt de første dage, men aftager saa betydeligt. Samtidig optræder en relativ og meget stærk udtalt lymfocytose.

Hos kanin 91 fremkaldes ligeledes en typisk hæmolytisk, hyperchrom, megalocytær, leukopenisk anæmi.

Chromocyttallet falder i dette tilfælde fra 5480000 til 1920000, og samtidig reduceres hæmoglobinet fra 88 til 49 %. Index colorimetricus stiger fra 0,81 (1,00) til 1,30 (1,60). Regenerationen var ogsaa her først ren normoblastisk, men snart fremkom desuden en megaloblastisk regeneration.

Leukocyttallet reduceredes, efter en forbigaaende stigning, fra 9870 til 3230, og samtidig opstod en relativ lymfocytose.

Ved sektionen fandtes en stærk forstørret lien, udtalt anæmia organorum, achylia gastrica, homorrhagisk diathese og chromoblastisk knoglemarv, der saa at sige udelukkende bestaar af chromoblaster og chromocyter.

Hos kanin 92 fremkaldes ligeledes en typisk, hæmolytisk, hyperchrom, megalocytær, leukopenisk anæmi.

Chromocyterne falder fra 6040000 til 2751000, samtidig reduceres hæmoglobinet fra 86 til 52 %. Index colorimetricus stiger fra 0,71 (1,00) til 0,95 (1,34). Regenerationen er ogsaa her i begyndelsen normoblastisk, men snart indtræder ogsaa en megalocytær regeneration. Middeldiameteren stiger fra 7,50 til 8,09.

Leukocyterne reduceres fra 10110 til 5000, og samtidig optræder en relativ lymfocytose.

Kanin 86 og 90 gaar desværre tilgrunde i forsøgets første dage. I nedenstaaende skema finder vi resultaterne samlet i oversigt:

Tabel XC.

Bacillus tyfi-endotoxin.

Kanin nr.	Anæmi	Hæmolyse	Hyperchromi	Megalocytose	Leukopeni	Relativ Lymfocytose	Eosinofili
89.	+	+	+	+	+	+	÷
91.	+	+	+	+	+	+	÷
92.	+	+	+	+	+	+	÷
86. 90.	gaar tilgrunde i forsøgenes første dage.						

FORSØG MED INJEKTION AF BACTERIUM PRODIGIOSUS-ENDOTOXIN

Tabel XCI.

Kanin 43, hvid dansk landkanin, hun.

Bact. prodigiosus-endotoxin.

Dato	Dosis	Chromo-cyter	Hb. pCt.	Index color	Leuko-cyter	Lymfo-cyter pCt.	Middel-diameter
25/1	0,5 cm³ (st. 5)	4400000	82	0,93 (1,00)	8860	66,00	7,33
26/1	1,0 — (st. 5)	4550000	76	0,84 (0,90)	10640	55,75	
27/1	1,0 — (st. 6)	4212000	76	0,90 (0,96)	13840	53,75	7,27
28/1	1,0 — (st. 7)	4449000	79	0,89 (0,96)	15620	51,75	
29/1	1,0 — (st. 8)	4530000	80	0,88 (0,95)	20600	48,25	7,19
30/1	1,0 — (st. 9)	4651000	82	0,88 (0,95)	18460	54,00	
31/1	1,0 — (st. 10)	4629000	82	0,88 (0,95)	16750	51,50	
1/2	1,0 — (st. 11)	4610000	84	0,91 (0,98)	22260	42,00	7,25
2/2	1,0 — (st. 12)	4633000	86	0,92 (0,99)	18760	41,00	

3/2 ligger dyret dødt i sit bur.

Tabel XCII.

Dato	Eosino-file pCt.	Amfo-file pCt.	Baso-file pCt.	Lymfo-cyter pCt.	Mono-cyter pCt.	Diameter mindste	Diameter største	Diameter middel
25/1	3,25	28,25	0,75	66,00	6,75	4,50	8,25	7,33
26/1	2,50	34,75	0,00	55,75	7,00			
27/1	1,75	39,50	0,75	53,75	4,25	5,25	8,25	7,27
28/1	1,75	40,25	1,00	51,75	5,25			
29/1	1,25	45,25	0,50	48,25	4,75	4,50	9,00	7,19
30/1	0,50	42,25	0,00	54,00	3,25			
31/1	0,75	44,50	0,50	51,50	3,25			
1/2	0,25	55,75	0,00	42,00	2,00	4,50	9,00	7,25
2/2	0,75	53,50	1,25	41,00	3,50			

D. 25/1 findes: Isocytose og isochromi. En enkelt normoblast.
Vitalfarvelige: 1,5 %.
D. 27/1 — Isocytose og isochromi. Enkelte polychrome celler, enkelte normoblaster.
D. 29/1 — som 27/1.
Vitalfarvelige: 3,5 %.
D. 1/2 — Enkelte polychrome celler, enkelte normoblaster.
Vitalfarvelige: 4 %.

Ved sektionen 3/2 kan intet paavises af sikkert abnormt, udover stærk kadaverøse forandringer. Ventrikkelindholdet reagerer ikke paa Boas eller Kongo.

Medulla ossium tibiæ bestaar af ca. $^1/_3$ gul og ca. $^2/_3$ rød marv.

Tabel XCIII.

Kanin 44, hvid dansk landkanin, han.
Bact. prodigiosus-endotoxin.

Dato	Dosis	Chromo-cyter	Hb. pCt.	Index color	Leuko-cyter	Lymfo-cyter pCt.	Middel-diameter
26/1	1,0 cm³ (st. 5)	5329000	88	0,82 (1,00)	8790	69,75	7,31
27/1	1,0 — (st. 6)	5535000	89	0,80 (0,97)	12420	61,75	
28/1	1,0 — (st. 7)	5353000	86	0,79 (0,96)	15790	53,25	7,35
29/1	1,0 — (st. 8)	5701000	90	0,79 (0,96)	21320		

Dyret findes dødt 4 timer efter injektionen.

Tabel XCIV.

Dato	Eosino-file pCt.	Amfo-file pCt.	Baso-file pCt.	Lymfo-cyter pCt.	Mono-cyter pCt.	Diameter mindste	Diameter største	Diameter middel
26/1	1,75	23,50	0,25	69,75	4,75	4,50	9,00	7,31
27/1	2,25	30,00	0,75	61,75	5,25			
28/1	1,50	41,00	0,25	53,25	4,00	3,50	8,25	7,35

D. 26/1 findes: Isocytose og isochromi.
D. 28/1 — Enkelte polychrome celler.

Ved sektionen kan ikke paavises sikre pathologiske forandringer.

Tabel XCV.

Kanin 45, sort hun. Bact. prodigiosus-endotoxin.

Dato	Dosis	Chromo-cyter	Hb. pCt.	Index color	Leuko-cyter	Lymfo-cyter pCt.	Middel-diameter
3/2	1,0 cm³ (st. 5)	5215000	84	0,81 (1,00)	9820	56,75	7,43
4/2	findes dødt ved morgenfodringen.						

Tabel XCVI.

Kanin 46, sort han. Bact. prodigiosus-endotoxin.

Dato	Dosis	Chromo-cyter	Hb. pCt.	Index color	Leuko-cyter	Lymfo-cyter pCt.	Middel-diameter
15/2	1,0 cm³ (st. 5)	5480000	96	0,87 (1,00)	6100	62,25	7,47
16/2	1,0 — (st. 6)	5231000	95	0,90 (1,03)	8800	61,00	
17/2	1,0 — (st. 7)	4829000	79	0,82 (0,94)	12760	51,00	7,20
18/2	1,0 — (st. 8)	4430000	71	0,82 (0,94)	13930	48,75	
19/2	1,0 — (st. 9)	4115000	72	0,88 (1,01)	13300	49,50	7,29
20/2	1,0 — (st. 10)	4599000	71	0,77 (0,88)	15500	47,75	
21/2	1,0 — (st. 11)	5500000	98	0,89 (1,02)	16300	51,00	7,25
22/2	1,0 — (st. 12)	6010000	108	0.90 (1,03)	16830		

Og hermed opgives forsøget.

D. 15/2 findes: Isocytose og isochromi.
Vitalfarvelige: 2,5 %.

D. 17/2 — Let anisocytose, let polychromasi, enkelte normoblaster.
Vitalfarvelige: 6,5 %.

D. 19/2 — Let anisocytose, en del polychromasi og enkelte normoblaster.
Vitalfarvelige: 5,5 %.

Tabel XCVII.

Kanin 47, graa harekanin, han. Bact. prodigiosus-endotoxin.

Dato	Dosis	Chromo-cyter	Hb. pCt.	Index color	Leuko-cyter	Lymfo-cyter pCt.	Middel-diameter
16/2	1,0 cm³ (st. 5)	6150000	96	0,79 (1,00)	9960	68,75	7,42
17/2	1,0 — (st. 6)	6120000	95	0,78 (0,98)	11700	66,25	
18/2	1,0 — (st. 7)	5837000	91	0,77 (0,97)	16810		
19/2	1,0 — (st. 8)	5553000	86	0,77 (0,97)	16000	56,75	7,33
20/2	1,0 — (st. 9)	5343000	79	0,74 (0,94)	21370	51,25	
21/2	1,0 — (st. 10)	5735000	82	0,71 (0,89)	23720		
22/2	1,0 — (st. 11)	5899000	86	0,73 (0,92)	21010	48,75	7,29
23/2	1,0 — (st. 12)	6364000	94	0,74 (0,94)	15700	55,75	7,25

Forsøget opgives.

Tabel XCVIII.

Dato	Eosino-file pCt.	Amfo-file pCt.	Baso-file pCt.	Lymfo-cyter pCt.	Mono-cyter pCt.	Diameter mindste	Diameter største	Diameter middel
16/2	3,25	24,00	0,75	68,75	3,25	4,50	8,25	7,42
17/2	3,00	25,00	1,25	66,25	4,50			
19/2	1,75	61,25	0,50	56,75	2,25	3,75	9,00	7,33
20/2	0,25	44,50	0,25	51,25	3,75			
22/2	2,25	55,25	0,00	48,75	4,25	3,75	8,25	7,29
23/2	1,75	28,00	1,25	55,75	3,25	3,00	9,00	7,25

D. 16/2 findes: Isocytose og isochromi.
Vitalfarvelige: 2,5 %.

D. 19/2 — Isocytose, let polychromasi, en enkelt normoblast.
Vitalfarvelige: 4,5 %.

D. 22/2 Ringe aniso-mikrocytose. En del polychromasi, enkelte normoblaster.
Vitalfarvelige: 6 %.

Resultaterne af disse forsøg med injektion af bacterium prodigiosus-endotoxin paa kaninerne 43, 44, 45, 46 og 47 blev altsaa følgende:

Det lykkedes ikke i eet eneste tilfælde at fremkalde en typisk hæmolytisk, hyperchrom, megalocytær anæmi.

Derimod afspejlede der sig dog visse, omend svage, paavirkninger paa det chromocytære system. Saaledes reduceredes chromocyttallet hos kanin 46 fra 5480000 til 4115000, men steg saa, trods fortsatte injektioner af endotoxin i stigende doser, til 6010000. Samtidig reduceredes hæmoglobinet fra 96 % til 71 %, men ogsåa hæmoglobinværdien steg igen over normen, nemlig til 108 %. Index colorimetricus viste uregelmæssige svingninger omkring 1. At endotoxinet virkede paa chromocyterne viste en optræden af polychome celler og normoblaster, og som et yderligere tegn paa en forceret nydannelse, steg vitalfarvelighedsprocenten fra 2,5 til 6,5 %.

At endotoxinet desuden udøvede en specifik virkning paa det myeloide system, fremgaar af den udtalte amfofile leukocytose, som opstod under forsøget, idet leukocyttallet steg fra 6100 til 16830, samtidig med at lymfocyterne aftog til fordel for de amfofile leukocyter.

Et lignende resultat opnaaedes hos kanin 47, idet chromocyttallet faldt fra 6150000 til 5343000, og samtidig reduceredes hæmoglobinet fra 96 til 79 %. Men ogsaa dette dyr viste en saa udtalt kompensationsevne, at chromocyttallet steg til 6364000, samtidig med en hæmoglobinforøgelse fra 79 til 94 %. Der optraadte derfor alle tegn paa en forøget regeneration i form af polycrome celler, normoblaster og forøget vitalfarvelighed.

Ogsaa hos denne kanin opstod en udtalt amfofil leukocytose.

Hos kanin 43 fremkaldtes derimod ingen tydelige svingninger i chromocyttallet, men hæmoglobinværdien viste en forbigaaende reduktion fra 82 til 76 %. Denne reduktion maa sikkert skyldes, at der, trods alt, alligevel er foregaaet et forøget henfald af chromocyter. Beviset herpaa finder vi dels i optræden af polychrome celler, normoblaster og dels i den forøgede vitalfarvelighed.

Derimod opstod en typisk amfofil leukocytose, idet leukocyt-

tallet steg fra 8860 til 22260, samtidig med en procentisk forøgelse af de amfofile leukocyter fra 28,25 til 53,50 %.

Kaninerne 44 og 45 er typiske exempler paa den individuelle tolerans overfor endotoxinet.

Vi gaar derfor over til at omtale resultaterne, som er opnaaede ved injektion af endotoxin, stammende fra micrococcus candicans.

Tabel XCIX.

Kanin 54, sort han. Micrococcus candicans-endotoxin.

Dato	Dosis	Chromocyter	Hb. pCt.	Index color	Leukocyter	Lymfocyter pCt.
22/3	1,0 cm³ (st. 5)	5357000	82	0,77 (1,00)	9210	67,25
23/3	1,0 — (st. 6)					
24/3	1,0 — (st. 7)	5701000	85	0,75 (0,97)	12780	58,75
25/3	1,0 — (st. 8)					
26/3	1,0 — (st. 9)	5430000	83	0,76 (0,99)	15300	48,25
27/3	1,0 — (st. 10)					
28/3	1,0 — (st. 11)	5298000	82	0,77 (1,00)	14790	48,75
29/3	1,0 — (st. 12)					
30/3	1,0 — Forsøget opgives.	5432000	84	0,77 (1,00)	13000	52,00

Tabel C.

Kanin 55, blaa bæver, han. Micrococcus candicans-endotoxin.

Dato	Dosis	Chromocyter	Hb. pCt.	Index color	Leukocyter	Lymfocyter pCt.
23/3	1,0 cm³ (st. 5)	4925000	91	0,92 (1,00)	7540	71,75
24/3	1,0 — (st. 6)	5210000	92	0,92 (1,00)	7980	72,25
25/3	1,0 — (st. 7)					

Dato	Dosis	Chromo-cyter	Hb. pCt.	Index color	Leuko-cyter	Lymfo-cyter pCt
26/3	1,0 — (st. 8)	4859000	92	0,95 (1,05)	10150	63,00
27/3	1,0 — (st. 9)					
28/3	1,0 — (st. 10)	5199000	91	0,87 (0,95)	12650	57,25
29/3	1,0 — (st. 11)					
30/3	1,0 — (st. 12)	5012000	92	0,92 (1,00)	11650	61,00
31/3		4899000	92	0,92 (1,00)	12300	

Tabel CI.

Kanin 56, harekanin, hun. Micrococcus candicans-endotoxin.

Dato	Dosis	Chromo-cyter	Hb. pCt.	Index color	Leuko-cyter
24/3	1,0 cm³ (st. 6)	4573000	83	0,90 (1,00)	8350
25/3	1,0 — (st. 7)				
26/3	1,0 — (st. 8)	4650000	85	0,89 (0,99)	7540
27/3	1,0 — (st. 9)				
28/3	1,0 — (st. 10)	4298000	82	0,95 (1,05)	11250
29/3	1,0 — (st. 11)				
30/3	1,0 — (st. 12)	4810000	86	0,85 (0,94)	13130
31/3	1,0 — (st. 13)				
1/4	Forsøget opgives.	5010000	87	0,87 (0,96)	12420

D. 28/3 ses en enkelt normoblast i tørpræparatet, men det er ogsaa de eneste forandringer, der kan noteres.

Tabel CII.

Kanin 57, hvid dansk landkanin, han. Micrococcus candicans-endotoxin.

Dato	Dosis	Chromo-cyter	Hb. pCt.	Index color	Leuko-cyter	Lymfo-cyter pCt.
24/3	1,0 cm³ (st. 6)	5661000	85	0,75 (1,00)	8410	63,50
25 3	1,0 — (st. 7)					
26/3	1,0 — (st. 8)	5897000	85	0,72 (0,96)	11190	59,00
27 3	1,0 — (st. 9)					
28/3	1,0 — (st. 10)	5633000	86	0,76 (1,01)	14930	56,25
29 3	1,0 — (st. 11)					
30/3	1,0 — (st. 12)					
31/3	1,0 — (st. 13)	5593000	84	0,75 (1,00)	16110	54,50

Hermed opgives forsøget.

Tabel CIII.

Kanin 58, sort han. Micrococcus candicans-endotoxin.

Dato	Dosis	Chromo-cyter	Hb. pCt.	Index color	Leuko-cyter
25/3	1,0 cm³ (st. 6)	5185000	78	0,75 (1,00)	7830
26/3	1,0 — (st. 7)	5056000	77	0,76 (1,01)	8710
27 3	1,0 — (st. 8)				
28 3	1,0 — (st. 9)				
29/3	1,0 — (st. 10)	5230000	78	0,74 (0,99)	11310
30 3	1,0 — (st. 11)				
31/3	1,0 — (st. 12)	5153000	76	0,74 (0,99)	13970
1 4	1,0 — (st. 13)				
2/4	1,0 — (st. 13)	5000000	76	0,76 (1,01)	12810

Forsøget opgives.

Efter at have meddelt disse forsøg, vil jeg samtidig meddele resultaterne af injektionsforsøgene paa kaninerne nr. 49, 50, 52 og 53, hvortil er anvendt endotoxin af bacterium roseus, da resultaterne er analoge med de med Micrococcus candicans-endotoxin opnaaede.

Desværre er to forsøg med injektion med endotoxin af bacterium lactis bortkomne, men resultatet var lige saa negativt som de følgende resultater, opnaaede med injektion af endotoxin af bacterium roseus.

Tabel CIV.

Kanin 49, blaa bæver, han. Bacterium roseus-endotoxin.

Dato	Dosis	Chromocyter	Hb. pCt.	Index color	Leukocyter	Lymfocyter pCt.
1/2	1,0 cm³ (st. 5)	5016000	85	0,85 (1,00)	10100	59,75
2/2	1,0 — (st. 6)	5182000	87	0,84 (0,99)	9710	
3/2	1,0 — (st. 7)					
4/2	1,0 — (st. 8)	5111000	86	0,84 (0,99)	13980	51,25
5/2	1,0 — (st. 9)					
6/2	1,0 — (st. 10)					
7/2	1,0 — (st. 11)					
8/2	1,0 — (st. 12)	4293000	78	0,81 (0,95)	16710	50,00
9/2	1,0 — (st. 13)	5235000	86	0,82 (0,96)	13100	48,75
10/2	1,0 — (st. 13)	5113000	86	0,84 (0,99)	12000	49,00

Forsøget opgives.

Det store fald, som baade optraadte i chromocyt- og hæmoglobinværdien, kunde jeg ikke finde nogen forklaring paa. Tørpræparatet gav ingen holdepunkter, i form af polychromasi eller normoblastose. Og næste dag fandtes atter normale forhold.

Tabel CV.

Kanin 50, belgisk kæmpe, hun. Bacterium roseus-endotoxin.

Dato	Dosis	Chromo-cyter	Hb. pCt.	Index color	Leuko-cyter	Lymfo-cyter pCt.
1/2	1,0 cm³ (st. 5)	5142000	68	0,66 (1,00)	7410	71,25
2/2	1,0 — (st. 6)	5013000	69	0,69 (1,04)	8740	67,25
3/2	1,0 — (st. 7)					
4/2	1,0 — (st. 8)					
5/2	1,0 — (st. 9)	4921000	67	0,68 (1,03)	12310	66,00
6/2	1,0 — (st. 10)					
7/2	1,0 — (st. 11)	5265000	68	0,65 (0,98)	12000	56,25
8/2	1,0 — (st. 12)					
9/2	1,0 — (st. 13)	4999000	66	0,66 (1,00)	13310	62,75

Forsøget opgives.

Tabel CVI.

Kanin 52, harekanin, hun. Bacterium roseus-endotoxin.

Dato	Dosis	Chromo-cyter	Hb. pCt.	Index color	Leuko-cyter
3/3	1,0 cm³ (st. 5)	4713000	71	0,76 (1,00)	6990
4/3	1,0 — (st. 6)				
5/3	1,0 — (st. 7)				
6/3	1,0 — (st. 8)	5000000	73	0,73 (0,97)	92000
7/3	1,0 — (st. 9)	4892000	73	0,74 (0,97)	11290
8/3	1,0 — (st. 10)				
9/3	1,0 — (st. 11)	4901000	72	0,73 (0,97)	12220
10/3	1,0 — (st. 12)				
11/3		4590000	71	0,78 (1,02)	11280

Forsøget opgives.

Tabel CVII.

Kanin 53, harekanin, han. Bacterium roseus-endotoxin.

Dato	Dosis	Chromo-cyter	Hb. pCt.	Index color	Leuko-cyter
8/3	1,0 cm³ (st. 6)	5000000	81	0,81 (1,00)	10760
9/3	1,0 — (st. 7)	4870000	80	0,81 (1,00)	9910
11/3	1,0 — (st. 8)				
12/3	1,0 — (st. 9)	5213000	82	0,79 (0,97)	13130
13/3	1,0 — (st. 10)				
14/3	1,0 — (st. 11)	5101000	80	0,78 (0,96)	12210
15/3	1,0 — (st. 12)				
16/3	1,0 — (st. 13)	4901000	81	0,82 (1,01)	15100

Forsøget opgives.

Af disse forsøg med intravenøs injektion af endotoxin fra bacterium roseus fremgaar det med al ønskelig tydelighed, at dette toxin heller ikke er i stand til at fremkalde anæmiske tilstande hos de til injektionen anvendte kaniner.

Det vil altsaa sige, at endotoxin stammende fra micrococcus candicans, bacterium roseus og bacterium lactis ikke er i stand til at beskadige forsøgsdyrenes chromopoïetiske organer eller chromocyter. Derimod virker toxinerne irritativt paa det myeloide system, hvilket giver sig til kende ved en udtalt amfofil leukocytose.

Skal man drage konklusionerne af disse forsøg med intravenøse injektioner af endotoxiner, stammende fra bacterium prodigiosus, micrococcus candicans, bacterium roseus og bacterium lactis maa det blive følgende:

Endotoxin stammende fra bacterium prodigiosus er i stand til at fremkalde svage forandringer i nogle af forsøgsdyrenes blod, idet chromocyterne aftager samtidig med at hæmoglobinet reduceres, men disse forandringer aftager atter, og blodet bliver normalt igen med hensyn til chromocyter og hæmoglobin.

— Kun virkningen paa det myeloide systems granulocyter holder sig og giver sig til kende ved en vel udtalt amfofil leukocytose.

Endotoxin stammende fra micrococcus candicans, bacterium roseus og bacterium lactis viser sig at være uden virkning paa det chromocytære system, medens det myeloide-granulære system viser alle tegn paa irritation, som giver sig tydeligt udslag i en amfofil leukocytose.

Spørgsmaalet er nu, om vi af disse forsøg er berettiget til at slutte, at disse endotoxiner ikke er i stand til at fremkalde anæmiske tilstande i almindelighed, eller om vi heraf kun kan drage den slutning, at disse toxiner i særdeleshed ikke kan fremkalde anæmiske tilstande hos de til forsøgene anvendte kaniner.

Og svaret maa med bestemthed blive, at vi af disse forsøg kun kan drage følgende slutning:

Hos de til injektionsforsøg med endotoxiner, stammende fra apathogene bacterier, som bacterium prodigiosus, micrococcus candicans, bacterium roseus og bacterium lactis, anvendte kaniner, var jeg ikke i stand til at fremkalde typiske, hæmolytiske, hyperchrome, megalocytære, leukopeniske anæmier. Kun endotoxin fra bacterium prodigiosus var i stand til at fremkalde svage, simple anæmier hos enkelte af kaninerne.

Derimod kan vi ikke benægte, at saadanne endotoxiner muligvis kan fremkalde svære anæmiske tilstande ved injektion paa særlig modtagelige kaniner. Thi, som vi om lidt skal se, spiller individets specifike modtagelighed en overordnet rolle ved provocationen af anæmiske tilstande.

UNDERSØGELSER OVER HÆMOTOXINERNES VIRKEMAADE, BAADE IN VIVO OG IN VITRO

Resultaterne af de allerede meddelte forsøg med intravenøse injektioner af autolysater og endotoxiner paa kaniner har godtgjort, at det er muligt at fremkalde hæmolytiske, svære anæmier ved hjælp af stoffer, som in vitro ikke viste sig i besiddelse af hæmolytiske egenskaber.

Det var af vigtighed for den nærmere forstaaelse af de ved

anæmiseringen virkende faktorer, at faa dette spørgsmaal nærmere belyst. Thi det kan synes mærkeligt. at et in vitro ahæmolytisk stof pludselig bliver i besiddelse af hæmolytiske egenskaber, naar det injiceres intravenøst, og saaledes bliver i stand til at fremkalde svære hæmolytiske anæmier. Men allerede af dette factum er vi i stand til at drage visse slutninger om dette stofs natur, idet vi heraf kan se, at stoffet ikke hører til de bekendte lipoide-hæmolytica. Thi saadanne lipoide-hæmolytica svækkes overordentlig ved tilstedeværelsen af serumproteiner i almindelighed og serumlipoider i særdeleshed, saaledes som allerede omtalt under diskussionen om bothriocephalus-anæmierne .

Det maa altsaa sikkert dreje sig om andre stoffer. Spørgsmaalet er nu blot, hvorledes disse stoffer kan tænkes at virke hæmolytisk in vivo.

Vi maa derfor allerførst gøre os det klart, hvilke kræfter der kan tænkes at virke ved en saadan intravasal hæmolyse, og vi maa her, som altid, først klarlægge de rent fysiologiske forhold ved chromocyternes tilgrundegaaen i den normale organisme.

Vi ved, at der daglig gaar store mængder chromocyter til grunde i den normale organisme, og man har ogsaa forsøgt at beregne antallet af de daglig tilgrundegaaende chromocyter ved bestemmelse af hæmoglobinets nedbrydningsprodukter. Disse bestemmelsers nøjagtighed er dog ikke særlig stor, men af de undersøgelser, som er udført for at bestemme disse forhold, har vi lært, at chromocytdestruktionen sker ved hjælp af organhæmolysiner og i særlige organer, frem for alt i milten.

Desuden har kliniken lært os, at en overproduktion af saadanne organhæmolysiner giver sig udslag i en forøget chromocytdestruktion og deraf følgende hyperspleni, icterus og mikrocytotisk-regeneratorisk anæmi, saaledes som *Meulengracht* (235) har vist os i sin store og smukke monografi over den kroniske, heriditære, hæmolytiske icterus.

Sammenholder vi nu disse facta, kan man tænke sig tre muligheder for forklaringen af de ahæmolytiske hæmotoxiners hæmolytiske virkemaade in vivo:

1: De ahæmolytiske hæmotoxiner beskadiger, »sensibiliserer«, chromocyterne overfor organismens naturlige organhæmolysiner, saaledes at chromocytdestruktionen overskrider de fysiologiske grænser, vi faar fremkaldt en hæmolytisk anæmi, dersom vi fortsætter med injektionerne, og organismen ikke er i stand til kompensatorisk regeneration.

2: De ahæmolytiske hæmotoxiner stimulerer organismens hæmolysinproducerende organer, saaledes at vi derigennem faar fremkaldt en forøget chromocytdestruktion, og muligvis en hæmolytisk anæmi, dersom injektionerne fortsættes eller overproduktionen af organhæmolysiner vedvarer efter injektionernes ophør, og organismen ikke er i stand til at kompensere chromocyttabet ved tilstrækkelig forceret regeneration.

3: Endelig kan man tænke sig en kombination af begge de omtalte forhold.

Vi vil derfor nærmere undersøge disse forskellige forhold og begynde med at underkaste hæmotoxinernes virkning paa chromocyterne in vitro en nærmere undersøgelse, for om muligt at kunne konstatere en saadan »sensibilisering« af chromocyterne overfor andre hæmolytika ved hjælp af paavirkning af hæmotoxin.

SENSIBILISERING AF CHROMOCYTER VED HJÆLP AF ARTSFREMMED SERUM

Allerede *Hamburger* (147) kunde paavise, at tilsætning af saa smaa mængder af hæmolytica til chromocyter in vitro, at hæmolysen ikke optraadte, alligevel udøvede en skadelig paavirkning af chromocyterne, idet disses resistens overfor andre hæmolytica, for eksempel hypotone saltopløsninger, blev tydelig forringet.

Disse *Hamburger's* forsøg er senere blevet bekræftet af talrige undersøgere, blandt andet her fra Danmark af Meulengracht (235, p. 82—84).

Meulengracht paaviste nemlig, at tilsætning af en række hæmolytica, som saponin, natriumglykocholat og artsfremmet serum i saa smaa mængder, at der ikke indtraadte hæmolyse in

vitro, alligevel var i stand til at nedsætte chromocyternes resistens overfor andre hæmolytica, som hypotone saltopløsninger.

Dersom disse forhold her in vitro ogsaa gør sig gældende in vivo, maa vi altsaa dels være i stand til at fremkalde hæmolytiske anæmier ved injektion af saadanne stoffer intravenøst paa forsøgsdyr, dels maa vi ogsaa være i stand til at fremkalde hæmolytiske anæmier, ved at udtømme en vis blodmængde af dyret, og in vitro at nedsætte dette blods chromocyter, for derefter at injicere de »sensibiliserede« chromocyter intravenøst paa dyret.

Jeg anstillede derfor først forsøg med sensibilisering af chromocyter, dels fra mennesker, dels fra kaniner, in vitro, dels forsøgte jeg at fremkalde hæmolytiske anæmier hos kaniner ved intravenøse injektioner af artsfremmet serum paa kaniner, og tilslut forsøgte jeg at fremkalde hæmolytiske anæmier ved in vitro at nedsætte udtømte chromocyters resistens, og derefter at injicere disse sensibiliserede chromocyter intravenøst paa samme kanin.

Allerførst skal jeg gengive resultaterne af forsøg med tilsætning af artsfremmet serum til chromocyter.

Hr. M. (er sund og frisk, har 115 % hæmoglobin og 5896000 chromocyter).

Forsøget udføres saaledes: ved venepunktur udtømmes ca. 40 cm^3 blod i 5 cm^3 3 % natrium-citrat-opløsning. Derefter centrifugeres blodlegemerne skarpt ned i hurtiggaaende centrifuge og er nu parat til forsøget. Da centrifugeringen er foregaaet i flere glas, fordeles disses indhold til de følgende forsøg. Det ene glas tømmes saa fuldstændigt som muligt for sit indhold af plasma, og dette erstattes af samme rumfang hesteserum. Derefter emulgeres chromocyterne forsigtigt op i seret, uden at man derved ryster glasset eller dets indhold. Saa henstilles denne blanding i tilproppet glas ved 37° i to timer. Samtidig henstilles, som kontrol, et, ligeledes tilproppet, glas, som indeholder forsøgspersonens chromocyter og eget plasma, og hvor chromocyterne ogsaa forsigtigt er emulgeret op i deres eget plasma efter centrifugeringen. Disse chromocyter har altsaa været underkastet de samme forsøgsbetingelser som de, der er tilsat hesteserum, blot at disse sidste er emulgeret op i artsfremmet serum.

Efter henstand i termostat i to timer ved 37°, centrifugeres chromocyterne ned i en hurtiggaaende centrifuge, og nu anstilles resistensforsøg med disse chromocyter, idet jeg har anvendt den teknik, som under »*Graviditets-Anæmierne*« beskrevet.

De følgende refererede forsøg er udført paa samme maade.

	Ublandet blod	Chromocyter og hesteserum
Begyndende hæmolyse:	0,38	0,42
Halv hæmolyse:	0,36	0,36
Total hæmolyse:	0,30	0,30

Altsaa en lille oprykning af øverste grænse, det vil sige, at enkelte af chromocyterne er blevet let beskadiget af seret.

Hr. N. (sund, 110 hæmoglobin, 5640000 chromocyter, forsøgstekniken er den samme).

	Ublandet blod	Chromocyter og hesteserum
Begyndende hæmolyse:	0,46	0,54
Halv hæmolyse	0,42	0,48
Total hæmolyse:	0,36	0,40

I dette tilfælde er oprykningen større, og resistensbredden er blevet lidt større.

Paa 7 andre normalpersoners blod udførtes samme procedure, og resultaterne kom til at ligge indenfor disse to rammer.

Anderledes stiller resultatet sig for den 10'ende normalpersons blod. Han er ligeledes af sund slægt, specielt ingen blodsygdomme i familien. Hæmoglobinet er 98 %, chromocyterne 5014000.

Hr. N_2.

	Ublandet blod	Chromocyter og hesteserum
Begyndende hæmolyse:	0,48	0,78
Halv hæmolyse:	0,44	0,58
Total hæmolyse:	0,36	0,46

altsaa en meget betydelig resistensnedsættelse, givende sig eklatant tilkende ved en mægtig forøgelse af resistensbredden.

1 maaned senere gjorde jeg forsøget om med to portioner af

hver blanding, dels for at udelukke forsøgsfejl, dels for at konstatere, om denne sensibilitet hos chromocyterne holdt sig nogenlunde konstant.

Teknikken var selvfølgelig den samme.

Hr. N_2 (1 maaned senere)

	Ublandet blod	Chromocyter og hesteserum
Begyndende hæmolyse:	0,46	0,82
Halv hæmolyse:	0,44	0,64
Total hæmolyse:	0,32	0,44

smukkere overensstemmelse kan man vel ikke forlange mellem to forsøgsrækker, som ligger med 1 maaneds mellemrum, og hvortil kommer, at det er ikke de samme chromocyter og ikke det samme serum, man arbejder med.

Ved lignende forsøg med kaninblod kom jeg til samme resultat, blot fik jeg her langt flere positive resultater end ved forsøgene med menneskeblod.

Kanin 96 (chromocyter: 5320000, hæmoglobin 86 %).

Forsøgsanordningen har været den samme som ovenfor angivet.

	Ublandet blod	Chromocyter og hesteserum
Begyndende hæmolyse:	0,58	0,90
Halv hæmolyse	0,52	0,64
Total hæmolyse:	0,42	0,56

altsaa en meget betydelig forøgelse af resistensbredden, idet der allerede optræder spor af hæmolyse i fysiologisk *NACL*-opløsning.

Et lignende resultat opnaaede jeg med kanin 98 chromocyter.

	Ublandet blod	Chromocyter og hesteserum
Begyndende hæmolyse:	0,54	0,84
Halv hæmolyse:	0,48	0,58
Total hæmolyse:	0,42	0,46

idet man jo ogsaa her fik en ganske betydelig resistensbreddeforøgelse.

Hos nr. 100 fik jeg ligeledes en betydelig forøgelse af resistensbredden ved tilsætning af hesteserum; derimod kunde jeg kun paavise en ganske ringe forøgelse af resistensbredden ved tilsætning af hesteserum til kanin 97, 99, & 101'chromocyter.

Resumé: Det lykkes altsaa at paavise, at tilsætning af artsfremmed serum (hesteserum) til menneske- og kanin chromocyter kan nedsætte disse cellers resistens overfor hypotone saltopløsninger. Desuden kan jeg paavise, at det kun er enkelte individers chromocyter, som viser en saadan resistensnedsættelse ved tilsætning af artsfremmed serum.

Da hesteserum kan virke agglutinerende paa menneske og kanin chromocyter, maa man sikkert tyde en eventuel resistensnedsættelse som et udtryk for tilstedeværelsen af ganske smaa mængder hæmolysin i seret. Agglutinin og hæmolysin synes jo at være ret identiske.

Da jeg til den første forsøgsrække har benyttet samme hesteserum, maa den forskellige følsomhed overfor disse toxiske, resistensnedsættende faktorer være en egenskab hos chromocyten, en »konstitutionel« egenskab hos denne.

FORSØG PAA AT FREMKALDE HÆMOLYTISKE ANÆMIER VED INTRAVENØSE INJEKTIONER AF ARTSFREMMED SERUM

Disse forsøg paabegyndtes tidligt i mine forsøgsserier, lang tid forinden jeg var klar over, at artsfremmet serum var i stand til at virke »sensibiliserende« paa visse chromocyter, det vil sige visse dyrearters chromocyter. De, for mig da, ganske overraskende resultater faar jo, gennem det i foregaaende kapitel viste, sin naturlige forklaring.

At man virkelig er i stand til at injicere ret store doser artsfremmet serum dagligt paa kaniner, uden at disse dør af et anafylaktisk chock, kan jo synes ganske modstridende med de erfaringer, vi siden *Arthus'* epokegørende forsøgsresultater har gjort, men ikke destomindre er jeg ikke den eneste, som har været i stand til at gennemføre saadanne forsøg.

Ved arbejdets afslutning kom mig en artikkel i hænde, hvori berettes om lignende forsøg.

S. Schermer & R. Eigendorf (Die diagnostische Bedeutung des Kaninchenimpversuch bei der infectiøsen Anæmie der Pferde, Archiw f. wissenschaftliche u. prachtische Tierheilkunde, bd. 54, p. 299—336, 1926) efterprøvede *Oppermann*'s prøve — at inoculere blod eller serum af anæmiske heste paa kaniner og derved fremkalde en aftagen af chromocyter og hæmoglobin, samtidig med en forøgelse af index colorimetricus. De injicerede derfor gentagne gange extract af bremselarver, normal hesteserum og svineserum subcutant eller intraperitonealt paa kaniner. En enkelt parenteral injektion af et heterologt protein paa kaniner fremkaldte en forøgelse af chromocyter og hæmoglobin, en forøgelse, som bestod første eller anden dag i forsøget. De følgende dage aftog chromocyter og hæmoglobin, medens index colorimetricus tiltog. Samtidig indtraadte en temperaturforhøjelse og desuden urobilin og urobilinogen i urinen.

Disse deres resultater er ikke konstante, idet der gør sig individuelle differencer gældende.

I det følgende skal mine forsøg med intravenøs injektion af hesteserum paa kaninerne 22, 26, 32 og 66 refereres:

Tabel CVIII.

Kanin 22, harekanin, han. *Hesteserum.*

Dato	Dosis	Chromo-cyter	Hb. pCt.	Index color	Leuko-cyter	Lymfo-cyter pCt.	Middel-diameter
8/4	2 cm³	5841000	83	0,71 (1,00)	7780	65,75	7,43
post injekt.		6232000			3840	89,75	
9/4	3 cm³	6600000			10640	—	
11/4	4 —	5690000	83	0,73 (1,03)	18600		
13/4	4 —	4800000	68	0,71 (1,00)	7800	45,50	7,22
14/4	4 —	4790000	65	0,68 (0,96)	10600	44,00	
15/4	4 —	3910000	55	0,71 (1,00)	10980	68,25	8,00
16/4	4 —	3640000	63	0,86 (1,21)	28100	49,75	
17/4	4 —	3661000	52	0,71 (1,00)	23400		
18/4	4 —	2772000	43	0,78 (1,10)	11430	57,75	8,76
20/4	4 —	2370000	52	1,11 (1,56)	5100		
21/4	4 —	2522999	52	1,04 (1,46)	6740		
22/4	4 —	2400000	48	1,00 (1,41)	7100	88,50	8,56
23/4	4 —	2070000	48	1,17 (1,65)	7150		
24/4	4 —	2822000	55	0,98 (1,38)	9850	66,00	
25/4	4 —	2300000	50	1,09 (1,54)	27300		
26/4	4 —	2661000	48	0,91 (1,28)	59000	56,75	8,27
post injekt.		2776000					
27/4	4 cm³	2150000	54	1,26 (1,77)	12340		
28/4	4 —	2840000	57	1,00 (1,41)	9990	63,25	
29/4	4 —	2483000	48	0,96 (1,35)	8300	64,00	8,87
30/4	4 —	2180000	49	1,11 (1,56)	6630	63,50	
1/5	4 —	2330000	46	0,89 (1,38)	5600		
3/5	4 —	2052000	44	1,07 (1,51)	6100	38,00	8,47
4/5	4 —	2170000	46	1,07 (1,51)	5870	53,25	
5/5	4 —	1580000	33	1,03 (1,45)	9760	38,75	
post injekt.		1633000					
6/5	4 cm³	1510000	30	1,00 (1,41)	10500	28,00	8,83

Dyret er døende ved injektionen og dør stille ½ time efter denne.

Tabel CIX.

Dato	Eosino-file pCt.	Amfo-file pCt.	Baso-file pCt.	Lymfo-cyter pCt.	Mono-cyter pCt.	Diameter mindste	Diameter største	Diameter middel
8/4 post injekt.	2,75	23,00	0,25	66,75	7,25	5,25	8,25	7,43
	0,75	3,50	0,00	89,75	6,00			

Dato	Eosino-file pCt.	Amfo-file pCt.	Baso-file pCt.	Lymfo-cyter pCt.	Mono-cyter pCt.	Diameter mindste	Diameter største	Diameter middel
13/4	1,25	50,50	0,00	45,50	2,75	4,50	9,00	7,22
14/4	1,25	51,75	0,00	44,00	3,00			
15/4	0,25	30,25	1,00	68,25	0,25	3,75	9,00	8,00
16/4	0,75	46,75	0,75	49,75	0,75			
18/4	0,00	38,25	1,75	57,75	2,25	3,75	10,50	8,76
22/4	0,00	11,50	0,00	88,50	0,00	3,00	12,75	8,56
24/4	0,00	30,00	0,00	66,00	4,00			
26/4	0,25	38,75	0,50	56,75	3,75	2,25	12,00	8,27
28/4	0,00	30,00	0,50	63,25	6,25			
29/4	0,00	30,75	0,00	64,00	5,25	3,75	13,50	8,87
30/4	0,25	31,50	1,00	63,50	3,75			
3/5	0,00	55,50	0,25	38,00	6,25	3,00	14,25	8,47
4/5	0,25	40,50	0,50	53,25	5,25			
5/5	0,25	55,00	1,75	38,75	4,25			
6/5	0,00	70,75	0,00	28,00	1,25	3,00	15,00	8,83

D. 8/4 findes: Isocytose, isochromi. Ingen polychromasi, ingen normoblaster.
Vitalfarvelige: 0,5 %.
Thrombocyter: 671000.

D. 11/4 — Let anisocytose, enkelte polychrome celler og enkelte normoblaster.
Vitalfarvelige: 2 %.
Thrombocyter: 910000.

D. 15/4 Aniso-mikro-megalocytose. Endel polychromasi, endel normoblaster, enkelte megaloblaster og chromogonier. Enkelte *Norris-Lebedeff-Faahræus*'ske celler.
Vitalfarvelige: 5,5 %.
Thrombocyter: 1352000.

D. 18/4 -- Udtalt aniso-micro-megalocytose, udtalt polychromasi. Enkelte megaloblaster, normoblaster og chromogonier. Endel *Norris-Lebedeff-Faahræus*'ske celler.
Thrombocyterne er i tørpræparatet enten meget store (4—5 μ) eller meget smaa. De store gør ikke indtryk af at være konglomerater af smaa thrombocyter, idet den granulære substans lig-

ger velbevaret i centrum af den ugranulerede. Desuden findes endel *Frank*'ske »perlerækker« af thrombocyter.
Vitalfarvelige: 8 %.
Thrombocyter: 330000.

D. 20/4 findes: Billedet uforandret.
Vitalfarvelige: 9,5 %.
Thrombocyter: 250000.

D. 21/4 — *Thrombocyter: 275000.*

D. 22/4 — Udtalt aniso-mikro-megalocytose. Ingen megaloblaster, men enkelte normo- og makronormoblaster og chromogonier. Udtalt polychromasi. En del *Norris-Lebedeff-Faahræus'ske* celler.
Vitalfarvelige: 11,5 %.
Thrombocyter: 175000.

D. 24/4 — Billedet uforandret.
Vitalfarvelige: 16 % (kammertælling: 336000 pr mm³).
Thrombocyter: 193000.

D. 25/4 — *Vitalfarvelige: 14 % (kammertælling: 330000).*
Thrombocyter: 175000.

D. 28/4 — Udtalt aniso-mikro-megalocytose. Enkelte megalocytose. Enkelte megaloblaster og normo- og makronormoblaster. Udtalt polychromasi. Endel *Norris-Lebedeff-Faahræus*'ske celler.
Desuden een meget stor (36—48 μ) azurofil granuleret celle, som i kærneform ganske ligner en megakaryocyt.
Vitalfarvelige: 19 % (kammertælling: 577000).
Thrombocyter: 123000.

D. 30/4 — Atter idag to om megakaryocyter mindende celler.
Vitalfarvelige: 11,5 % (301000).
Thrombocyter: 73000.

D. 1/5 — Billedet nærmest uforandret, ingen megaloblaster, enkelte normoblaster. En del *Norris-Lebedeff-Faahræus*'ske celler.
Vitalfarvelige: 6,5 % (383000).

D. 3/5 findes: *Vitalfarvelige: 3,5 % (378000).*
Thrombocyter: 73000.

D. 5/5 — Chromocyttallet bestemmes idag som middeltal af 4 forskellige fortyndinger, resultatet af disse fire var:

1530000
1630000
1550000
1610000

middel: 1580000.

En femte fortynding gav i laboratorieassistentens haand følgende resultat:

1640000.

Stadig udtalt aniso-mikro-megalocytose. Ingen normo- eller megaloblaster.
Vitalfarvelige: 3,5 % (312000).
Thrombocyter: 90000.

D. 6/5 — er dyret døende ved injektionen og dør stille ½ time efter denne.

Sektion udføres lige efter dødens indtræden.

I peritonealhulen en del gullig vædske, enkelte petecchier under peritoneum parietale.

Hepar stor, lys, med myriader af hvide til hvidgule miliære partier spredt over hele parenchymet.

Lien stor, mørkerød, ogsaa isprængt lignende hvidgule, faste milium-store partier.

Ventrikelindholdet reagerer surt.

Renes lyse, med lidt udvisket tegning.

Endel gullig vædske i pleurarummet, under pleura viscerale findes spredte ecchymoser. Øverste lap af højre lunge er blodigt imbiberet, synker i vand.

Cor: i perikardhulen endel gullig vædske. Ecchymoser under peri- og endocard.

Medullæ oss. tibiæ er i tre fjerdedele af sin udstrækning rød marv, i resten en blanding af fedt- og rød marv.

Da jeg ikke ved egen undersøgelse kunde fastslaa, om der muligvis forelaa en tuberkulose, formaaede jeg Prosektor, dr. med. *Poul Møller* til at mikroskopere organerne for mig.

»De den 16. ds. modtagne *organer fra kanin (hepar, lien, ren, pulmo)* har med henblik paa spørgsmaalet tuberkulose givet anledning til en længere undersøgelse.

Makroskopisk findes i lever og milt tydelige smaaknuder af lys farve, og lungevævet er noget tættere end normalt. Mikroskopisk ser man de paagældende knuder i leveren, hvor de findes isolerede. De har ved første betragtning nogen lighed med miliærtuberkler, men nærmere undersøgelse svækker dette indtryk. Knuderne er infiltrater af forskellige celler blandede med fibrin og nekrose, i periferien lidt blødning. Nogle af cellerne kan ligne de saakaldte epitheloide celler, men de fleste er leukocyter og lymfocyter, og mange er i henfald. I milten ser man lignende knuder, men større og henfaldende i større sammenhængende nekroser. Det er begge steder paafaldende, at man ikke et eneste sted finder kæmpeceller eller blot den karakteristiske tuberkuløse knude af epitheloide celler og lymfocyter. I lungerne findes ødem med smaa deskvamative og leukocytære pneumonier, men ingen tuberkellignende infiltrater. I nyrerne ses let parenchymatøs degeneration, samt smaa infiltrater af lymfocyter, men ingen egentlige knuder.

Da den tilstedeværende formodning saaledes ikke er blevet bekræftet histologisk, har jeg forsøgt at paavise tuberkelbaciller i organerne, men der findes ingen saadanne. Det maa da antages, at der ikke foreligger tuberkulose, men en anden dessimineret, nodulær, nekrotiserende betændelse. Saadanne betændelser ses ikke sjældent hos forskellige dyr.

M. D. Dissemineret, nodulær, nekrotiserende betændelse i lever og milt.

Serøs, katarrhalsk purulent pneumoni.

Let nyrebetændelse.«

Tabel CX.

Kanin 32, harekanin, han. Hesteserum.

Dato	Dosis	Chromocyter	Hb. pCt.	Index color	Leukocyter	Lymfocyter pCt.	Middeldiameter
17/7	1 cm^3	4483000	82	0,91 (1,00)	13250	64,25	7,19
18/9	1 —	4610000	88	0,96 (1,05)	15610	90,00	
19/9	1 —	4261000	86	1,01 (1,11)	15000	80,75	7,28

Dato	Dosis	Chromo-cyter	Hb. pCt.	Index color	Leuko-cyter	Lymfo-cyter pCt.	Middel-diameter
20/9	1 —	4183000	85	1,01 (1,11)	11850	91,25	
21/9	1 —	3974000	81	1,03 (1,13)	12360	69,00	
22/9	1 —	4654000	85	0,91 (1,00)	11940	68,75	6,99
23/9	1 —	4491000	60	0,67 (0,74)	21560	77,25	
24/9	1 —	4672000	82	0,88 (0,97)	10530	94,50	7,18
25/9	1 —	3923000	80	1,03 (1,13)			
26/9	1 —	4010000	72	0,90 (0,99)			
27/9	1 —	3726000	77	1,03 (1,13)	14270		
28/9	1 —	4501000	75	0,83 (0,91)			
29/9	1 —	4111000	75	0,91 (1,00)	8410	87,75	7,21
30/9	1 —	3701000	72	0,97 (1,07)			

Tabel CXI.

Dato	Eosino-file pCt.	Amfo-file pCt.	Baso-file pCt.	Lymfo-cyter pCt.	Mono-cyter pCt.	Diameter mindste	Diameter største	Diameter middel
17/9	1,75	26,75	0,25	64,25	7,00	5,25	8,25	7,19
18/9	0,25	7,75	0,00	90,00	2,00			
19/9	2,25	13,00	0,25	80,75	3,75	4,50	9,00	7,28
20/9	2,00	3,25	0,75	91,25	2,75			
21/9	0,00	31,00	0,00	69,00	0,00			
22/9	0,50	24,50	0,25	68,75	6,00	4,50	9,00	6,99
23/9	0,00	20,00	1,00	77,25	1,75			
24/9	0,00	4,25	1,00	94,50	0,25	3,75	9,00	7,18
29/9	0,00	10,00	0,00	87,75	2,25	3,00	9,75	7,21

Tabel CXII.

Kanin 66, hvid landkanin, han. Hesteserum.

Dato	Dosis	Chromo-cyter	Hb. pCt.	Index color	Leuko-cyter	Lymfo-cyter pCt.	Middel-diameter
13/3	2 cm³	6710000	92	0,69 (1,00)	8360	84,00	7,43
15/3	2 —	5210000	88	0,85 (1,23)	20000	53,75	
16/3	2 —	4370000	53	0,61 (0,88)	5820		
17/3	5 —	6240000	82	0,66 (0,96)	11500	56,75	7,21
18/3	4 —	6130000	88	0,72 (1,04)	7800		
19/3	4 —	5600000	82	0,73 (1,06)	21500	43,75	
20/3	6 —	6250000	82	0,66 (0,96)	12670		
21/3	8 —	5710000	85	0,75 (1,09)	18700		
22/3	10 —	6400000	108	0,84 (1,22)	16790	39,25	7,43
23/3	10 —	4950000	71	0,72 (1,04)	38600		
24/3	10 —	4592000	68	0,74 (1,07)	30700	41,75	
25/3	10 —	4770000	68	0,72 (1,04)	19800		

Dato	Dosis	Chromo-cyter	Hb. pCt.	Index color	Leuko-cyter	Lymfo-cyter pCt.	Middel-diameter
26/3	9 —	3901000	60	0,77 (1,12)	24000	85,00	8,23
27/3	10 —	4380000	61	0,69 (1,00)	10110		
29/3	10 —	3511000	55	0,79 (1,14)	11650		
30/3	10 —	3560000	54	0,76 (1,10)	5790	55,00	8,76
31/3	0 —	2890000			4680		

Dyret findes dødt ved aftenfodringen og seceres næste formiddag.

Tabel CXIII.

Dato	Eosino-file pCt.	Amfo-file pCt.	Baso-file pCt.	Lymfo-cyter pCt.	Mono-cyter pCt.	Diameter mindste	Diameter største	Diameter middel
13/3	2,25	7,25	0,75	84,00	5,75	5,25	8,25	7,43
15/3	0,75	42,75	0,25	53,75	2,50			
17/3	0.75	40,00	0,00	56,75	2,50	5,25	8,25	7,21
19/3	0,75	50,75	1,00	43,75	3,75			
22/3	0,75	42,25	0,50	39,25	2,25	4,50	9,00	7,43
24/3	0,00	56,25	0,00	41,75	2,00			
26/3	0,50	11,00	0,75	85,00	2,75	3,00	12,75	8,23
30/3	0,25	43,00	0,25	55,00	1,50	3,75	14,25	8,76

Tabel CXIV.

Kanin 26, hvid landkanin, hun. Hesteserum.

Dato	Dosis	Chromo-cyter	Hb. pCt.	Index color	Leuko-cyter	Lymfo-cyter pCt.	Middel-diameter
1/5	4 cm³	4820000	70	0,73 (1,00)	9000	63,00	7,41
3/5	4 —	5040000	80	0,79 (1,08)	11000		
4/5	4 —	4710000	80	0,85 (1,16)	10870		
5/5	4 —	4942000	70	0,71 (0,97)	9700	54,75	7,23
6/5	4 —	3170000	52	0,83 (1,14)	7000		
7/5	4 —	3296000	52	0,79 (1,08)			
8/5	4 —	3400000	63	0,93 (1,27)	8340	69,75	7,45
9/5	4 —	2648000	50	0,94 (1,29)	9200		
10/5	4 —	2800000	50	0,89 (1,22)	32320	45,00	8,00
11/5	4 —	2820000	50	0,89 (1,22)	13250		
12/5	4 —	1990000	44	1,10 (1,51)	25980	42,00	
14/5	4 —	1900000	48	1,26 (1,73)	10000		
15/5	4 —	2432000	48	0,98 (1,34)	18970	48,00	8,43
16/5	4 —	2630000	44	0,83 (1,14)	56600		
18/5	4 —	2240000	40	0,89 (1,22)	10900		

Dyret dræbes, da man skal bruge dets serum til præcipitinforsøg.

Tabel CXV.

Dato	Eosino-file pCt.	Amfo-file pCt.	Baso-file pCt.	Lymfo-cyter pCt.	Mono-cyter pCt.	Diameter mindste	Diameter største	Diameter middel
1/5	3,75	26,25	1,75	63,00	5,25	4,50	8,25	7,41
5/5	0,25	42,25	0,50	54,75	2,25	3,75	9,00	7,23
8/5	0,00	26,25	0,75	69,75	3,25	3,75	10,50	7,46
10/5	0,25	50,25	1,75	45,00	3,25	3,00	12,00	8,00
12/5	0,00	52,75	2,50	42,00	2,75			
15/5	0,25	48,25	1,25	48,00	2,25	2,25	14,25	8,43

Ved daglige intravenøse injektioner af hesteserum, den første dag 2 cm^3, den anden dag 3 cm^3, og de derefter følgende 23 dage 4 cm^3, paa kanin 22 opstod en typisk hæmolytisk, hyperchrom, megalocytær anæmi.

Chromocyttallet faldt fra 5841000 til 1510000, og hæmoglobinet reduceredes fra 83 til 30 %. Samtidig steg index colorimetricus fra 0,71 (1,00) til 1,00 (1,41). Regenerationen var den første tid ren normoblastisk, men snart optraadte desuden en megaloblastisk regeneration, hvorfor ogsaa middeldiameteren steg fra 7,43 til 8,83.

Som tegn paa en intravaskulær hæmolyse optraadte en del *Norris-Lebedeff-Faahræus'ske* celler.

Samtidig opstod en udtalt thrombopeni, idet thrombocyttallet, efter en forbigaaende stigning til 1352000, faldt fra 671000 til 90000. Men ikke alene antallet af thrombocyter aftog, ogsaa i udseende og størrelse skete der tydelige forandringer, idet de enten var meget smaa, med tæt, stærk farvet granulering og lidet exoplasma, eller ogsaa meget store — 4—5 μ — med velbevaret granuleret centrum og stort exoplasma.

Men hermed ophører ogsaa ligheden med endotoxin-anæmierne. Leukocyterne tiltager nemlig i antal, især de amfofile, og herved adskiller denne anæmi sig typisk fra endotoxinanæmierne, med leukopeni og relativ lymfocytose.

Ved sektionen paavistes ansamling i de serøse hulrum, som pleura, pericard og peritoneum, desuden hæmorrhagisk diathese og udtalt anæmia organorum.

I hepar fandtes myriader af hvide-hvidgule miliære gryn i parenchymet. Disse gryn viste sig ved mikroskopi at bestaa af

infiltrater af forskellige celler, flest leuko- og lymfocyter, men ogsaa epitheloide celler, blandet med fibrin omkring et nekrotisk focus. I lien findes lignende miliære knuder. I lungerne findes desquamative og leukocytære pneumonier. I nyrerne findes let parenchymatøs degeneration og smaa lymfocytinfiltrater. Intet sted tegn til tuberkulose.

En lignende anæmi fremkaldes hos kanin 26 ved daglige injektioner af 4 cm^3 hesteserum intravenøst.

Chromocyttallet faldt fra 4820000 til 2240000, og samtidig reduceredes hæmoglobinet fra 70 til 40 %. Index colorimetricus steg fra 0,73 (1,00) til 0,89 (1,22). Regenerationen var ogsaa her i begyndelsen normoblastisk, men snart optraadte ogsaa megalocyter og megaloblaster. Middeldiameteren steg derfor ogsaa fra 7,41 til 8,43. Ogsaa hos denne kanin opstod en udtalt amfofil leukocytose.

Hos kanin 66 fremkaldte daglige injektioner af hesteserum i stigende doser en lignende hæmolytisk, hyperchrom, megalocytær anæmi. Chromocyttallet faldt fra 6710000 til 2890000, og samtidig reduceredes hæmoglobinet fra 92 til 54 %. Index colorimetricus steg fra 0,69 (1,00) til 0,76 (1,10). Regenerationen var ogsaa her i begyndelsen af forsøget ren normoblastisk, men snart optraadte desuden megalocyter og megaloblaster. Middeldiameteren steg derfor ogsaa fra 7,43 til 8,76.

Ogsaa i dette forsøg opstod en amfofil leukocytose.

Ved sektionen paavistes en udtalt anæmia organorum, serøs vædskeansamlinger i pleura og pericard, hæmorrhagisk diathese og hyperthrofi af medulla oss. rubr.

Derimod fremkaldte daglige intravenøse injektioner af 1 cm^3 hesteserum hos kanin 32 kun en let anæmi. Denne var ogsaa hæmolytisk, men chromocyttallet faldt kun fra 4483000 til 3701000, og hæmoglobinet reduceredes kun fra 82 til 72 %. Index svingede omkring 1, var snart større, snart mindre end 1. Regenerationen var her ren normoblastisk.

Udover to enkelte dage holdt leukocyttallet sig nærmest konstant, hvorimod lymfocyterne viste tendens til at tiltage.

Hosstaaende skema giver en let overskuelig oversigt over resultaterne:

Tabel CXVI.
Hesteserum.

Kanin nr.	Anæmi	Hæmolyse	Hyperchromi	Megalocytose	Leukopeni	Relativ Lymfocytose	Eosinofili
22.	+	+	+	+	÷	÷	÷
26.	+	+	+	+	÷	÷	÷
66.	+	+	+	+	÷	÷	÷
32.	(+)	+	÷	÷	÷	÷	÷

Ved tilsætning af endotoxiner til chromocyter er det ligeledes lykkedes mig ãt paavise en betydelig resistensnedsættelse hos disse overfor hypotone saltopløsninger, i enkelte tilfælde en meget udtalt resistensnedsættelse.

Saaledes tilsatte jeg for eksempel 2 cm^3 coliendotoxin (st. 11) til 10 cm^3 blod fra Hr. M. og blandede forsigtigt, men grundigt, blodet med endotoxinet, og henstillede derefter blandingen ved 37° i 1 time. Derefter centrifugeredes chromocyterne ned i en hurtiggaaende centrifuge og anvendtes nu til resistensforsøg. Som kontrol tjente blod, som havde gennemgaaet akkurat de samme processer, naar undtages tilsætningen af endotoxin.

Resultatet blev følgende.

	Ublandet blod	Chromocyter og Endotoxin
Begyndende hæmolyse	0,38	0,44
Halv hæmolyse	0,36	0,40
Total hæmolyse	0,30	0,36

Der paavises altsaa en tydelig forøgelse af resistensbredden. Til kanin 99 chromocyter sattes ligeledes coli-endotoxin (samme teknik som ovenfor).

	Ublandet blod	Chromocyter og Endotoxin
Begyndende hæmolyse	0,58	0,90
Halv hæmolyse	0,50	0,58
Total hæmolyse	0,42	0,46

Altsaa ogsaa her er en udtalt resistensnedsættelse.

Men ogsaa ved resistensnedsættelsen ved hjælp af endotoxiner gør særlige forhold sig gældende, idet det ikke er alle individer,

der lader sig paavirke lige stærkt af samme skadelige noxe. Dette individuelle forhold hos chromocyterne er bundet til disse celler selv, thi gentages forsøget senere med samme individs blodlegemer, bliver resultatet praktisk talt identisk.

Resumé: Ogsaa endotoxinet er i stand til at nedsætte visse individers chromocyters resistens overfor hypotone saltopløsninger, og de samme forhold, som under artsfremmed serum beskrevet, gør sig ogsaa gældende her.

FORSØG PAA AT FREMKALDE HÆMOLYTISKE ANÆMIER VED UDTØMMELSE AF ET VIST KVANTUM CHROMOCYTER, NEDSÆTTELSE AF DISSES RESISTENS IN VITRO, SAMT REINJEKTION AF DISSE SENSIBILISEREDE CHROMOCYTER

Da det har vist sig, at fremkaldelsen af hæmolytiske anæmier maa bero paa en resistensnedsættelse, en sensibilisering af organismens chromocyter overfor de fysiologiske chromocyt-destruerende factorer, maatte man vente, at en sensibilisering af et vist kvantum chromocyter, som var udtømt af forsøgsdyret, in vitro, samt reinjektion af saadanne sensibiliserede chromocyter, maatte fremkalde en hæmolytisk anæmi, naar chromocyt-mængden, der var sensibiliseret, var saa stor, at organismen var ude af stand til at kompensere tabet ved en forceret regeneration.

En saadan sensibilisering af chromocyterne kunde, som vi allerede har set, fremkaldes ved tilsætning af bacterielle og parasitære hæmotoxiner eller artsfremmed serum, men en saadan sensibilisering maatte ogsaa kunne fremkaldes ved andre resistensnedsættende factorer.

Af saadanne resistensnedsættende factorer kender vi, takket være *Meulengracht's* arbejde (235) adskillige. Saaledes har han vist os, at mekanisk molest, som rystning med glasperler, koagulation, udvaskning, henstand udenfor organismen, især ved legemstemperatur, kan bevirke en betydelig resistensnedsættelse, og fra *Hamburger's* (147) arbejde ved vi, at overmætning af blodet med CO_2 ligeledes kan bevirke en betydelig resistensnedsættelse.

Af denne rigdom af resistensnedsættende factorer valgte jeg, for derigennem at opnaa en slags kontrolforsøg, resistensnedsættelse ved hjælp af rystning med glasperler af det udtømte blod.

Jeg anstillede derfor allerførst forsøg in vitro, for derigennem endnu engang at vise rigtigheden af dette.

Blodet udtømtes ved venesectio af randvenen paa en kanin og udtømtes i en 3 % natriumcitratopløsning, saaledes at det endelige forhold mellem blod og natriumcitrat blev som 20 til 2.

Derefter centrifugeredes blodlegemerne ned i hurtiggaaende centrifuge, og det ovenstaaende citratplasma erstattedes med fysiologisk natriumchloridopløsning, og heri blev saa blodlegemerne forsigtig opemulgeret, og blandingen deltes saa i to portioner, hvoraf den ene tjente som kontrol. Den anden part rystedes nu med glaskugler i 5 minutter, og herefter centrifugeredes begge portioner atter, det ovenstaaende saltvand afpipetteredes, og til 2 cm^3 af de i forvejen afmaalte saltopløsninger af forskellig koncentration sattes 1 draabe blod, hvorefter blodlegemerne blandedes op i saltopløsningerne og præparaterne henstilledes ved stuetemperatur i 24 timer, hvorefter man aflæste.

I omstaaende skema er resultatet af et saadant forsøg opført:

pCt. NACL	Ikke rystende chromocyter Hæmolysegraden	Rystende chromocyter Hæmolysegraden
0,90	0	0
0,88	0	0
0,86	0	spor
0,84	0	spor
0,82	0	spor
0,80	0	spor
0,78	0	+
0,76	0	+
0,74	0	+
0,72	0	+
0,70	0	+ +
0,68	0	+ +
0,66	0	+ +
0,64	0	+ + +
0,62	0	+ + +
0,60	0	+ + +
0,58	0	+ + + +
0,56	0	+ + + +
0,54	spor	+ + + +
0,52	+	total
0,50	+	total

pCt. NACL	Ikke rystende chromocyter Hæmolysegraden	Rystende chromocyter Hæmolysegraden
0,48	+ +	total
0,46	+ + +	total
0,44	+ + + +	total
0,42	total	total
0,40	total	total
0,38	total	total
0,34	total	total
0,32	total	total

Man ser heraf, hvorledes resistensbredden forskydes, efter at chromocyterne har været rystede, idet man allerede iagttager spor af hæmolyse i glasset indeholdende 0,86 % *NACL*-opløsning, hæmolyse 20 (*Madsen's* skala) ved 0,78, hæmolyse 40 ved 0,70, hæmolyse 60 ved 0,64, hæmolyse 80 ved 0,58 og hæmolyse 100 ved 0,52. Normalt ligger de samme grænser ved henholdsvis: 0,54, 0,52, 0,48, 0,46 og 0,42. Som man ser, er resistensbredden forøget overordentlig meget, og man kunde vente, at saadanne beskadigede chromocyter meget hurtigt vilde falde som offer for organismens hæmolyserende organer, naar de atter tilførtes organismen ved intravenøs injektion. Og at dette er tilfældet, har jeg i en tidligere lille meddelelse vist, og desuden har *S. Petri* (290 p. 207) i sit arbejde over Wright's blodpladetheori paa side 208 netop kunnet fremkalde en hæmolytisk, hyperchrom anæmi ved hjælp af samme methodik; thi regner man index colorimetricus ud i dette forsøg, vil man se, at index stiger fra 0,89 til 1,15, samtidig med at chromocyttallet falder fra 5575000 til 1660000, saaledes som jeg ogsaa tidligere har gjort opmærksom paa (274).

Jeg forsøgte derfor at fremkalde saadanne hæmolytiske, hyperchrome anæmier hos kaniner, og trods meget besvær er det ogsaa lykkedes mig at fremkalde en saadan anæmi hos to kaniner af tretten. De resterende 11 dyr, som indgik i denne forsøgsrække, er nemlig døde før eller senere i forsøget, idet injektion af defibrineret blod og mekanisk molesterede chromocyter fremkaldte voldsomme chock-lignende tilstande hos dyrene, og under disse anfald døde alle 13 forsøgsdyr, de to var dog saa langt henne i forsøget, at der her var fremkaldt en typisk, svær anæmi, og de vil derfor blive nærmere omtalt i det følgende.

Teknikken ved disse forsøg har været følgende: Ved aareladning udtømmes blodet enten i et glas, indeholdende glasperler, og defibrineringen paabegyndes saa snart blodet begynder at løbe ned i glasset, og efter at man har udtømt den ønskede mængde, fortsættes defibrineringen endnu i 5 minutter. Eller man udtømmer blodet i 3 % natriumcitratopløsning, for derved at hindre koagulationen. Derefter centrifugeres blodlegemerne fra, det ovenstaaende citratplasma afpipetteres og erstattes med fysiologisk kogsaltopløsning, hvorefter blodlegemerne nu rystes med glasperler i 5 minutter. Teknikken er nu herfra ens for begge methoder, idet fibrinkoaglerne frafiltreres gennem flerlaget fintmasket gaze, og derefter injiceres blodet atter paa kaninen. Injektionen skal foretages meget langsomt, thi gøres denne hurtig, bliver chocket af en meget voldsom karakter, dyret faar kloniske kramper og dør øjeblikkeligt. Men selv om man foretager injektionen meget langsomt, vil dyret alligevel vise alle tegn paa en svær, intoxicationslignende tilstand, som meget godt kan afløses af en pludselig død.

Tabel CXVII.

Kanin 61, belgisk kæmpe, han.

Dato	Aareladning og geninjicering af	Chromocyter	Hb. pCt.	Indexcolor	Leukocyter	Middeldiameter
3/3	20,5 cm³	5013000	86	0,86 (1,00)	11070	7,21
4/3	10 —	4762000	74	0,78 (0,91)	12710	7,11
5/3	18 —	3891000	70	0,89 (1,03)	9870	7,21
6/3	12 —	2128000	46	1,07 (1,24)	8280	
7/3	6,5 —	1593000	36	1,13 (1,31)	10000	7,43
8/3	10,5 —	2153000	39	0,91 (1,05)	13450	
9/3	3,5 —	1213000	28	1,14 (1,33)	9380	7,45

Dyret, som har taalt alle injektionerne meget daarligt, bliver meget sløjt efter sidste injektion, men retter sig dog i løbet af et kvarters tid, men dør saa pludselig.

Efter hver injektion kommer et lille fald i temperaturen, men dette fald afløses i løbet af den næste halve time af en stærk temperaturstigning, fra 37,8 til 41,2 for exempel, som først svinder i løbet af de næste 4—6 timer. Samme temperatursvingninger kan fremkaldes paa andre kaniner, ved at injicere rene hæmoglobin- og hæmatinopløsninger.

Forandringerne i tørpræparatet var følgende:

3/3. Isocytose, isochromi, ingen polychromasi, ingen normoblaster.

4/3. Let aniso-microcytose. Enkelte polychrome celler og normoblaster.

5/3. En del aniso-micro-macrocytose, talrige polychrome celler og normoblaster.

6/3. Udtalt aniso-micro-megalocytose, talrige polychrome celler, en del normoblaster og enkelte sikre megaloblaster.

7/3, 8/3 og 9/3 er billedet lig 6/3.

Det er altsaa lykkedes at fremkalde en hæmolytisk, hyperchrom, megalocytær anæmi. Den adskiller sig fra endotoxinanæmierne ved manglende leukopeni med relativ lymfocytose, idet leukocyttallet kun viste smaa oscillationer omkring normaltallet, og samtidig tiltog de neutrofile leukocyter i antal.

Som omtalt kunde *S. Petri* (290) fremkalde de samme hyperchrome anæmier hos kaniner ved at bruge samme teknik (pg. 207–208) og han mener, at chromocytfaldet skyldes det uundgaaelige tab af disse celler ved defibrinering og filtrering. At der gaar chromocyter tabt ved denne lejlighed, er jo hævet over enhver tvivl, men at man af denne grund skulde fremkalde en posthæmorrhagisk anæmi med index over 1, er tvivlsomt. Jeg synes, man maa søge en anden og mere fyldestgørende forklaring. Thi chromocytfaldet og index-stigningen, samt optræden af megalocyter og megaloblaster taler for, at vi har at gøre med en hæmolytisk anæmi og ikke med en simpel posthæmorrhagisk anæmi. Hæmolysen, mener jeg, skyldes den nedsatte resistens hos de rystede chromocyter i særdeleshed, og hertil kommer maaske ogsaa en toxisk indvirkning ved intravenøs injektion af seret.

For at besvare dette spørgsmaal kunde man jo udelukke seret ved injektionen, og jeg har ogsaa forsøgt at gøre dette i en række forsøg, men da dyrene taalte disse injektioner lige saa daarligt som de foregaaende, er resultaterne ikke straalende. Min teknik ved disse forsøg har været følgende:

Ved aareladning udtømmes blodet i tilstrækkelig mængde 3 % natriumcitrat-opløsning til at hindre koagulationen; en nøjagtig afmaaling maatte jeg give afkald paa, da man ikke al-

tid er herre over, hvor meget blod man kan faa fra forsøgsdyret. Efter udtømmelsen maales blodet og citratopløsningen og den udtømte blodmængde kan let beregnes, da citratmængden er kendt. Dernæst centrifugerer man blodlegemerne skarpt ned, og det ovenstaaende plasma afpipetteres omhyggeligt, og erstattes af fysiologisk natriumchlorid-opløsning, hvorefter blodlegemerne forsigtigt emulgeres op i vædsken. Blandingen centrifugeres nu atter, og den ovenstaaende vædske afpipetteres forsigtigt, og erstattes med fysiologisk kogsalt-opløsning. Blodlegemerne rystes nu op i vædsken ved hjælp af glasperler i 5 minutter, hvorefter blandingen filtreres igennem flerlaget fintmasket gaze, og filtratet injiceres intravenøst paa kaninen.

I nedenstaaende skema vil man finde resultaterne af saadant et forsøg:

Tabel CXVIII.

Kanin 70, tysk schecken, hun.

Dato	Aareladning og geninjicering af	Chromocyter	Hb. pCt.	Index-color	Leukocyter	Middeldiameter
5/5	18,5 cm³	5545000	84	0,76 (1,00)	8360	7,29
6/5	21 —	4512000	67	0,74 (0,98)	11310	7,11
7/5	9 —	3333000	48	0,72 (0,95)		
8/5	7,5 —	2831000	42	0,74 (0,97)	13110	7,32
9/5	12,5 —	2030000	36	0,88 (1,16)	12490	7,33
10/5	0 —	1732000	32	0,91 (1,19)	13970	7,45
11/5	0 —	1569000				

Forsøget opgives, da man forgæves kæmper med uovervindelige koagulationsvanskeligheder.

Kaninen har taalt disse injektioner lige saa slet, som de andre dyr, der fik chromocyter, leukocyter og seret injiceret, saa jeg mener heraf at kunne udelukke, at chock-virkningen alene skyldes injektion af seret.

Ogsaa hos denne kanin kunde man konstatere en betydelig temperaturforhøjelse efter hver injektion.

Af forandringer i tørpræparatet saas følgende:

5/5. Ringe anisocytose, en enkelt polychrom celle, ingen normoblaster.

6/5. Let anisocytose, en del polychrome celler og normoblaster.

7/5. Udtalt aniso-micro-macrocytose, en del polychrome celler og talrige normoblaster.

9/5. Udtalt aniso-micro-megalocytose, udtalt polychromasi. En del normoblaster og enkelte, men typiske megaloblaster.

Hverken ved sektion af dette dyr, saa lidt som af det foregaaende, kan man paavise noget abnormt, specielt ingen sikker hyperthrofi af medulla ossium rubrum.

Jeg mener mig derfor berettiget til af disse forsøg at slutte, at den mekaniske molest af chromocyterne ved hjælp af rystning med glasperler forringer disse cellers resistens overfor andre hæmolytica, baade overfor hypotone saltopløsninger in vitro og fysiologiske hæmolytica in vivo, saaledes at disse celler nødvendigvis maa falde som offer for organismens chromocytnedbrydende organer. Derved fremkaldes en hæmolytisk, hyperchrom anæmi og ikke en simpel, hypochrom, posthæmorrhagisk anæmi, saaledes som tilfældet vilde være, hvis det kun drejede sig om et extravasalt tab af chromocyter.

Denne hæmolytiske, hyperchrome anæmi lader sig lige saa vel fremkalde ved injektion af defibrineret blod, som ved injektion af »sensibiliserede« chromocyter alene, saaledes at man herved kan udelukke en virkning af det denaturerede serum.

Vi vil nu derfor i det følgende sammenfatte resultaterne af disse undersøgelser, baade de, som er opnaaet ved injektion af hæmotoxiner, bacterielle, parasitære og artsfremmede sera, og de som er opnaaet ved en mekanisk sensibilisering af chromocyterne extravasalt.

Men forinden maa kortelig omtales, om vi ikke maa anstille visse kontrolforsøg, for derved at udelukke mulig forsøgsfejl.

De negative forsøg med intravenøse injektioner af endotoxiner stammende fra apathogene bacterier, som micrococcus candicans og bacterium roseus, kan passende være kontroller for de med samme teknik og samme mængde vædske udførte positive forsøg med injektion af endotoxiner, stammende fra pathogene bacterier.

Som kontrol for forsøgene med resistensnedsættelse af chromocyterne extravasalt har jeg udført forsøg med udtømmelse af lignende blodmængder i natriumcitrat, filtrering af blodet gennem fintmasket gaze, og reinjektion af blodet paa kaninen. Jeg fik her kun fremkaldt en forbigaaende normoblastisk, mikrocytotisk anæmi, saaledes som det ogsaa var tilfældet i *Petri's*

(290, p. 210—212) forsøg, udførte med samme teknik. Altsaa vil det ringe, uundgaaelige blodtab, som opstod ved disse præparationer, kun være i stand til at fremkalde en forbigaaende, simpel, hypochrom, posthæmorrhagisk anæmi, medens provocationen af den hæmolytiske, hyperchrome anæmi saa absolut maa tilskrives sensibiliseringen af chromocyterne.

Desuden anstillede jeg forsøg med injektion af fysiologisk natriumchloridopløsning paa en kanin, saaledes som det fremgaar af nedenstaaende forsøgsprotokol, og man vil heraf se, at en saadan injektion ikke er i stand til at fremkalde anæmiske tilstande, specielt ingen hæmolytisk, hyperchrom anæmi. De svingninger, som paavistes i chromocyttallene, kan jo bero paa forsøgsfejl, og hvor svingningerne ligger udenfor fejlomraadet, maa det bero paa reelle svingninger, hvis forklaring jeg ikke er i stand til at give.

Herefter vil jeg gaa over til en nærmere omtale af de vundne resultater og forsøge gennem disse at belyse de ved menneskets perniciøse anæmi forekommende æthiologiske factorer og anæmiens pathogenese.

Tabel CXIX.

Kanin 31, black and tan kanin, han.

0,9 % Natriumkloridopløsniing.

Dato	Dosis	Chromo-cyter	Hb. pCt.	Index color	Leuko-cyter	Lymfo-cyter pCt.
16/9	1,00 cm³	5013000	81	0,81 (1,00)	13120	65,00
17/9	2,00 —	5333000	83	0,78 (0,96)	14710	67,00
18/9	4,00 —	5145000	83	0,81 (1,00)		
19/9	6,00 —	4989000	82	0,82 (1,01)		
20/9	8,00 —	5235000	81	0,77 (0,95)	12910	
21/9	10,00 —	5170000				
22/9	10,00 —	5354000	83	0,78 (0,96)	16080	61,00
23/9	10,00 —	5653000				
24/9	10,00 —	5255000	84	0,80 (0,99)	11780	
25/9	10,00 —	5401000				
26/9	10,00 —	5035000	81	0,80 (0,99).		
27/9	10,00 —	5295000				
28/9	10,00 —	5550000	83	0,75 (0,93)	15000	66,00
29/9	10,00 —	4967000				
30/9	10,00 —	4832000	81	0,84 (1,04)		
1/10	0,00 —	5568000	84	0,76 (0,94)	14230	67,00

SLUTNING

Det er altsaa lykkedes mig at fremkalde typiske perniciøse, nemlig hæmolytiske, hyperchrome, megalocytære, leukopeniske anæmier hos kaniner ved hjælp af intravenøse injektioner af hæmotoxiner, stammende dels fra pathogene bacterier, bothriocephalus latus og dels tilstedeværende i artsfremmed serum.

Det første resultat, som saa tydeligt fremgaar af disse injektionsforsøg, er den forskelligartede reaktionsmaade, de enkelte kaniner frembyder overfor injektion af saadanne hæmotoxiner, specielt overfor hæmotoxiner, stammende fra pathogene bacterier.

Det viser sig nemlig, at kaninerne lader sig rubricere i tre adskilte grupper, nemlig:

1. Individer, som besidder en universel stærk modtagelighed overfor toxinet, saaledes at disse dyr gaar til grunde i forsøgets første dage; det vil sige, at de er i besiddelse af stærkt avide receptorer for det specifikke toxin, specielt i de livsvigtige organcentra (i følge *Ehrlich's* these: »*Nisi Fixata, Nisi Agunt*«), hvorfor disse individer ogsaa gaar til grunde ved injektion af doser, som paa andre individer ikke er i stand til at fremkalde synlige forandringer.

   Hvorledes disse individers chromocyter forholder sig overfor hæmotoxinet, vides ikke.

2. Individer, som besidder chromocyter, der er i besiddelse af stærkt avide receptorer overfor hæmotoxinet, men hvis organer i almindelighed ikke besidder saadanne avide receptorer, eller hvor chromocyterne er i besiddelse af langt mere avide receptorer end de øvrige organer, saaledes at toxinet i særdeleshed bindes til chromocyterne, men kun i ringe og mere uskadelig mængde til de øvrige organrecep-

torer. Følgen vil i begge tilfælde blive, at chromocyterne sensibiliseres overfor hæmolytiske kræfter og gaar til grunde ved hæmolyse. Hos disse individer vil vi altsaa være i stand til at fremkalde typiske hæmolytiske anæmier.

3. Individer, som kun besidder lidet avide organ- og chromocytreceptorer, saaledes at en binding af toxinet og deraf følgende specifik virkning ikke lader sig fremkalde ved injektioner af samme mængder toxin som anvendt til gruppe 1 og 2's individer.

   Hos disse individer fremkommer kun svage generelle reaktioner og lige saa svage reaktioner fra blodet og de bloddannende organers side. Hos disse individer vil vi kun opnaa en let, simpel, forbigaaende anæmi.

Disse her beskrevne forhold staar i smuk overensstemmelse med de forhold, som gør sig gældende ved ægte toxiner, idet man for exempel kan vise, at der bestaar en direkte proportion mellem forskellige dyrearters følsomhed overfor difteritoxin og bindingen af dette til de forskellige dyrearters chromocyter.

Saaledes er det lykkedes *Sbarsky & Michlin* (Biochemische Zeitschrift, vol. CXLI, p. 37. 1923) at vise, at de for difteritoxin mindst modtagelige rotter kun absorberede 14 % af difteritoxinet til deres chromocyter, medens de stærkt modtagelige duers chromocyter absorberede 92 % af difteritoxinet, alle forhold lige.

Nu kan man jo i virkeligheden ikke skarpt opretholde de her afstukne grænser, thi som overalt i biologien findes jo ingen saadanne skarpe grænser, men praktisk talt vil det vise sig, at disse grænser med rimelighed lader sig opretholde.

Disse resultater stemmer desuden smukt overens med de som *M. Loed* og *M. Nee* (247) opnaaede ved injektion af ægte hæmolysin, stammende fra streptococcus hæmolyticus, idet de ligeledes kunde paavise lignende individuelle forskelle.

Disse individuelle forskelle i reaktionsmodus kan ogsaa forklare, hvorfor det hidindtil ikke er lykkedes at reproducere *Seyderhelm's* forsøg, thi forsøgsdyrenes forskellige aviditet overfor hæmotoxinet gør, at forsøg udførte med samme teknik og samme toxin, i det ene tilfælde resulterer i en typisk hæmo-

lytisk, hyperchrom anæmi, i det andet kun resulterer i en simpel, hypochrom, microcytær anæmi.

Hertil kommer desuden visse forhold hos individets reticuloendotheliale system. Thi vi véd, at dette cellekomplex spiller en uhyre rolle ved de hæmolytiske processer, som sker i den sunde, og især i den syge organisme. Saaledes kan man vise, at en forudgaaende blokade af det reticulo-endotheliale system ved hjælp af jærnsaccharat, electro-collargol etc. vil medføre, at en intravaskulær hæmolyse hos forsøgsdyret medfører hæmoglobinæmi, hæmoglobinuri, men ingen organhæmosiderose; de ikke blokerede kontroldyr frembyder derimod en forbigaaende hæmoglobinæmi, men ingen hæmoglobinuri, derimod betydelig organhæmosiderose.

Disse forhold in mente vil ogsaa gøre det vanskeligt at udtale sig med absolut bestemthed, om et toxin er et specifikt hæmotoxin i ordets egentligste forstand, hvorved jeg forstaar: er i stand til at sensibilisere chromocyterne overfor organismens chromocytnedbrydende organer.

Men jeg drister mig dog til at slutte af disse mine forsøg, at:

1. Visse exemplarer af dibothriocephalus latus indeholder hæmo- og myelotoxiner.

2. Pathogene bacterier, som bacterium pneumoniæ *Friedlænderii*, streptococcus hæmolyticus, enterococcer, bacterium *Welchii*, bacterium coli & tyfi ligeledes indeholder hæmo- og myelotoxiner.

3. At apathogene bacterier ikke besidder saadanne hæmo- og myelotoxiner (bacterium roseus, lactis og micrococcus candicans) eller kun i meget ringe mængde (bacterium prodigiosus).

4. At artsfremmed serum (hesteserum) ligeledes er i besiddelse af saadanne hæmotoxiner, men mangler den myelotoxiske factor, idet man ved intravenøse injektioner fremkalder en amfofil leukocytose, selv om vi samtidig fremkalder en typisk hæmolytisk anæmi.

5. At hæmotoxinet virker sensibiliserende paa chromocyterne overfor organismens fysiologiske hæmolysiner og blodde-

struerende organer, og at denne sensibilisering lader sig paavise in vivo saavel som in vitro.

6. At udtømmelse af chromocyter, nedsættelse af disses resistens ved mekanisk molest og reinjektion intra vasam af disse sensibiliserede chromocyter ligeledes fremkalder en hæmolytisk, hyperchrom anæmi, men at denne anæmi tillige viser, at vi her savner det myelotoxiske moment.

Spørgsmaalet er nu, om disse iagttagelser kan benyttes for at forklare den menneskelige perniciøse anæmi.

Jeg skal derfor i en synoptisk opstilling drage parallelerne mellem disse experimentelle anæmier og menneskets perniciøse anæmi, baade anæmierne med kendt æthiologi og de kryptogene anæmier.

Kaninernes perniciøse anæmier.	Menneskets perniciøse anæmier.
1°: hæmolytisk anæmi.	1°: hæmolytisk anæmi.
2°: hyperchrom anæmi.	2°: hyperchrom anæmi.
3°: megaloblastisk anæmi.	3°: megaloblastisk anæmi.
4°: leukopeni.	4°: leukopeni.
5°: relativ lymfocytose.	5°: relativ lymfocytose.
6°: thrombopeni.	6°: thrombopeni.
7°: ved rettidig ophør af den skadelige noxe opstaar en normoblastisk remission og amfofil leukocytose.	7°: ved rettidig ophør af den skadelige noxe opstaar en normoblastisk remission og neutrofil leukocytose.
8°: typisk pathologisk anatomisk billede (hyper-sive metaplasi af medulla ossium, hæmosiderose af milt, lever og knoglemarv).	8°: typisk pathologisk anatomisk billede (hyper-sive metaplasi af medulla ossium, hæmosiderose af milt, lever og knoglemarv).
9°: kan fremkaldes ved injektion af hæmotoxiner, stammende fra bothriocephalus latus, paa konstitutionelt disponerede individer.	9°: kan fremkaldes ved resorbtion af stoffer fra en i tarmkanalen værende bothriocephalus latus, naar individet er i besiddelse af konstitutionelle dispositioner.

Kaninernes perniciøse anæmier.	Menneskets perniciøse anæmier.
10°: kan fremkaldes ved injektion af hæmotoxiner, stammende fra pathogene bacterier, blandt andet bacterium coli, naar injektionen sker paa konstitutionelt disponerede individer.	10°: kan fremkaldes ved resorbtion af toxiske stoffer fra tarmkanalen, naar visse forandringer findes i denne, som strikturer, achylia gastrica med successorisk tyktarmflora i intestinum tenue, naar individet er konstitutionelt disponeret (*Faber, Meulengracht* og *Gram*).
11°: Kan kun fremkaldes (endnu) som en acut lidelse.	11°: er i de fleste tilfælde en chronisk, over flere aar sig strækkende lidelse, men kan i undtagelsestilfælde ogsaa forløbe som en foudroyant acut lidelse.

Smukkere overensstemmelse er det vel ikke muligt at bringe mellem en chronisk lidelse hos mennesket og en acut experimentel lidelse hos kaniner.

Jeg mener mig derfor berettiget til at slutte af disse forsøg, at:

Menneskets perniciøse anæmi — morbus *Addison-Biermer* — er en hæmo-myelotoxisk anæmi, som kun kan opstaa hos derfor konstitutionelt disponerede individer ved en specifik virkning af hæmotoxinet paa chromocyterne, givende sig til kende ved en forringet resistens hos disse overfor andre hæmolytica, det være sig hypotone saltopløsninger eller organismens fysiologiske organhæmolysiner, samt en indvirkning af myelotoxinet paa knoglemarvens granulopotente system, givende sig udslag i en relativ lymfocytotisk leukopeni. Samløbende med disse mere specifike forandringer udøver toxinet ogsaa, enten direkte eller indirekte, sine deletære virkninger paa organismens parenchymatøse organer, givende sig til kende ved degenerationer af disse. Menneskets perniciøse anæmi er altsaa en secundær anæmi og skyldes ikke nogen primær lidelse i knoglemarven.

At der maaske ogsaa desuden gives enkelte, sjældne tilfælde

af endogene perniciøse anæmier er en mulighed, naar vi tager i betragtning, at den kroniske, heriditære, hæmolytiske iceterus (konstitutionel hyperspleni) ogsaa skyldes sensibilisering af individets chromocyter, saaledes at disse nødvendigvis maa falde som offer for organismens hæmolyserende factorer. (*Meulengracht*).

Saadanne endogene perniciøse anæmier maa, efter de experimentelle resultater vi har opnaaet, ikke være leukopeniske, idet den myelotoxiske factor mangler. Og kun naar destruktionen naar saadanne grader, at knoglemarvens regenerationsevne er brudt, vil der opstaa en hyperchrom anæmi, medens vi ellers vil finde billedet af en simpel, normoblastisk, mikrocytotisk anæmi.

De hæmo-myelotoxiske stoffer kan enten stamme fra bothriocephalus latus eller pathogene bacterier, som enten ved autolyse i tarmkanalen eller i organismens væv (*ved septiske tilstande*) afgiver disse stoffer.

De ovenfor beskrevne forhold gør det ogsaa forstaaeligt, hvorfor ikke alle bothriocephalusbærere og alle patienter med achylia gastrica faar perniciøs anæmi, og ligeledes at helbredte bothriocephalusanæmi patienter senere kan anfaldes af en perniciøs anæmi.

Mulighederne for at helbrede en morbus *Addison-Biermer* er maaske hermed rykket nærmere, thi vi ved jo, at afdrivning af bothriocephalus latus, afdrivning af fosteret, sterilisation af ventrikkel og øverste tarmafsnit ved saltsyreindhældninger (*Bie*), omstemning af tarmfloraen ved kefir (*Faber*) i nogle tilfælde har ført til maalet, absolut helbredelse. Muligvis kunde hertil føjes forsøg med sterilisation af øverste tarmafsnit ved hjælp af duodenallavager med trypaflavinopløsninger, eller totalresection af colon med bibeholdelse af anus, idet man sikkert vil kunne sterilisere tarmkanalen langt mere effektivt, naar den fortræffelige thermostat, colon, var udelukket.

TAVLER OG KURVER

Tavle 1 (26/9) *normocytosis, isochromi.*

Tavle 2 (27/9) 2 *polychrome chromocyter (p),* 1 *normoblast (nbl)* midt i feltet og 1 *lymfocyt (ly)* nedad til højre.

Tavle 3 (28/9) begyndende *anisocytose, 2 polychrome chromocyter,* hvoraf en *normoblast (nbl).* En stor *makrocyt* opadtil i feltet.

Tavle 4 (29/9) mere udtalt *anisocytose,* 5 *polychrome chromocyter,* hvoraf 4 *normoblaster.* En stor *makrocyt* midt i feltet.

Tavle 5 (30/9) udtalt *polychromasi,* hvoraf 1 er en udtalt *megaloblast* med pyknotisk kærne (øverst i feltet) og desuden en *chromoblast* i mitose til venstre i feltet. Desuden en amfofil *leukocyt* nedadtil til højre i feltet. Noget ovenfor ses en typisk *gigantothrombocyt.*

Tavle 6 (1/10) udtalt *anisocytose* og *polychromasi.* Midt i feltet en *polychrom normoblast* (nbl). Desuden smukke *gigantothrombocyter.*

Tavle 7 (2/10) stærk *anisocytose* og *polychromasi.* Nedad til højre i feltet findes en typisk *chromogonie* med stærkt basofilt protoplasma og løs leptochromatisk kærne (chrg). Opad til venstre i feltet findes en *polychrom megaloblast* (p. mgbl) med mere pyknotisk kærne. Midt i feltet ses en meget ung *polychrom normoblast* p. nbl). Nedad til venstre finder man en typisk lille *lymfocyt* (ly). *Chromogonien* er en smuk illustration paa *Ferrata*'s »fænomeno paradoso«.

Tavle 8 (3/10) stærk *anicotyse* og *Polychromasi.* 1 *polychrom megaloblast* (p. Mgbl) med pyknotisk kærne i begyndende konfiguration. Endel *hyperchrome* chromocyter (H).

Tavle 9 (4/10) udtalt *aniso-mikro-megalocytose.* Udtalt polychromasi. En polychrom *normoblast* (p. nbl). Foroven i feltet en vacuoliseret, granuleret *megakaryocyt* (mgkc).

Tavle 10 (5/10) udtalt *aniso-mikro-megalocytose.* En del *polychromasi.*

Tavle 11 (7/10) udtalt *aniso-mikro-megalocytose & polychromasi.*

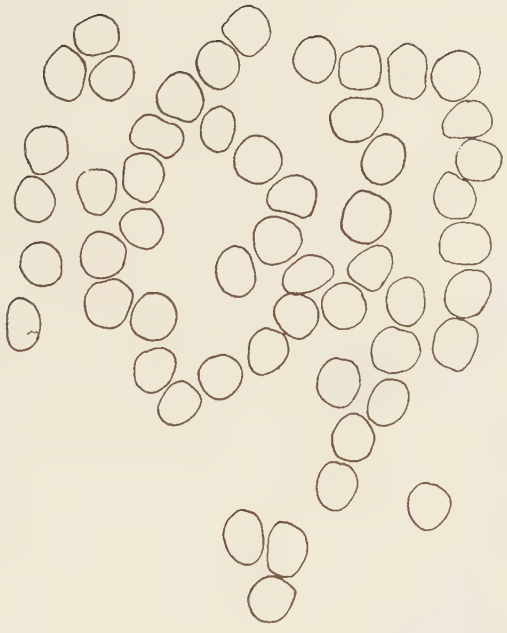
Tavle 12 (9/10) som foregaaende dag, blot i dag en typisk *polychrom megaloblast* og *polychrom normoblast.*

Tavle 13 (10/10) *anisocytosen & polychromasien* tiltaget.

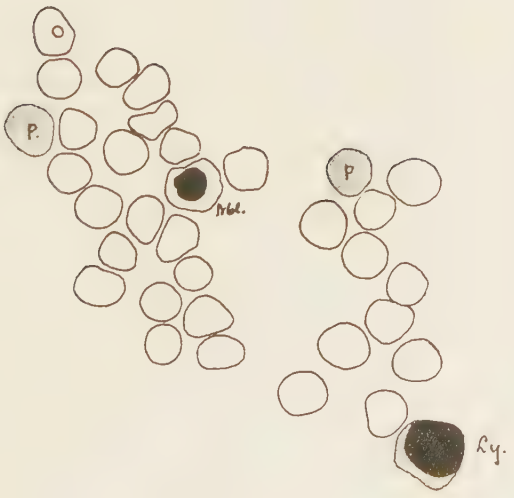
Tavle 14 (12/10) som 10/10.

FORKORTELSER I TAVLERNE

P inde i cellerne betyder, at disse er polychromatiske.
H inde i cellerne betyder, at disse er tydelig hyperchrome.
nbl betyder *normoblast.*
p. nbl betyder *polychrom normoblast.*
mgbl betyder *megaloblast.*
p. mgbl betyder polychrom *megaloblast.*
chrg betyder *chromogonie.*
a. *leuk* betyder amfofil *leukocyt.*
ly betyder *lymfocyt.*

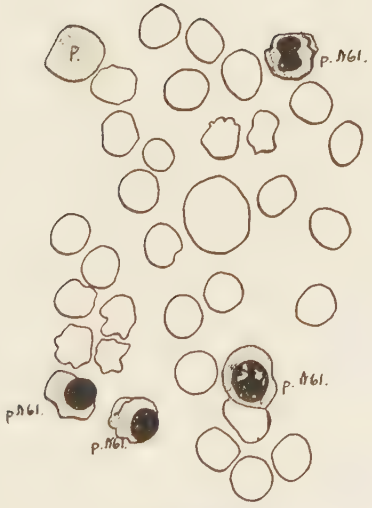


TAVLE 1.

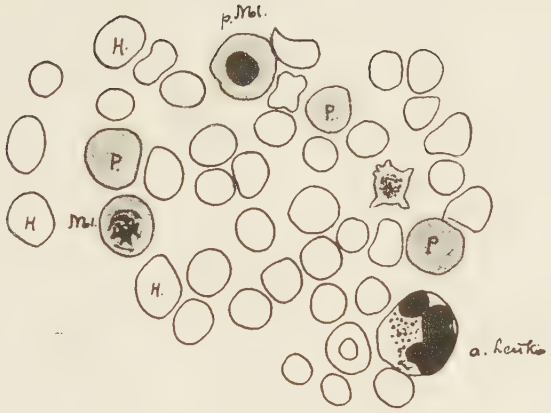


TAVLE 2.

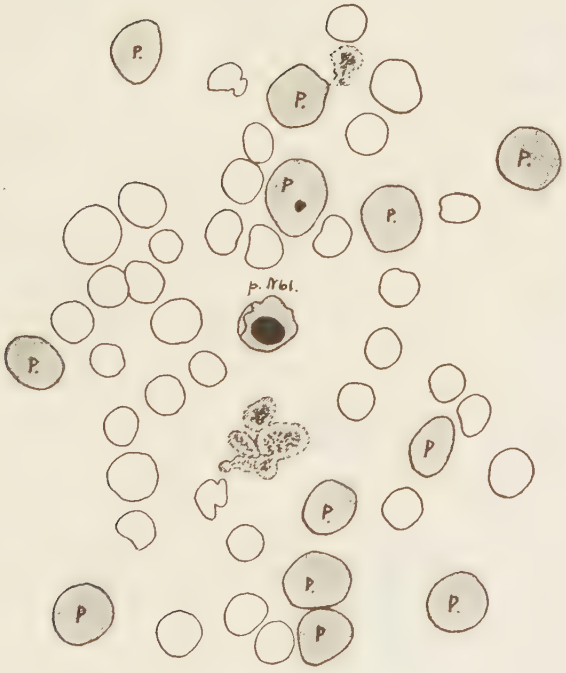
TAVLE 3.



TAVLE 4.



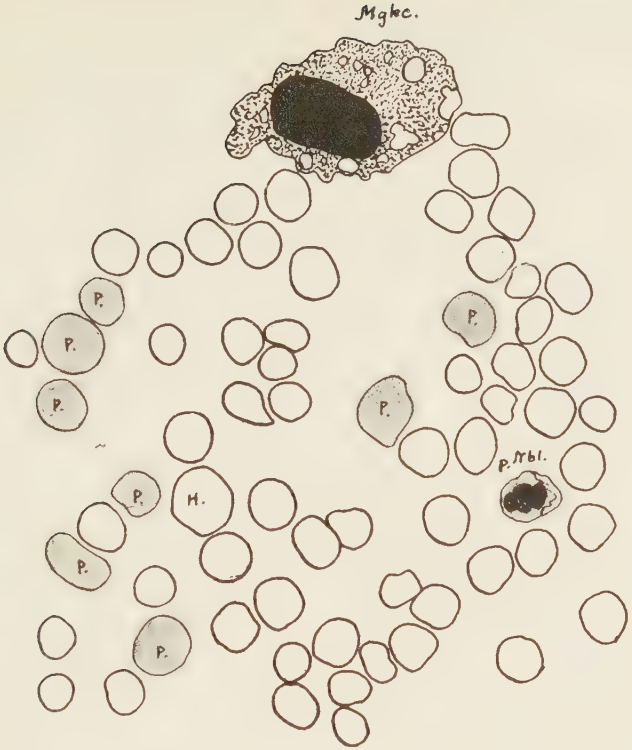
TAVLE 5.



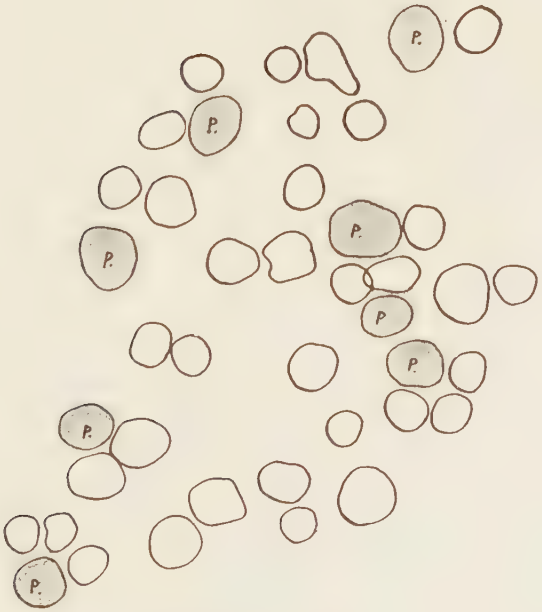
TAVLE 6.

TAVLE 7.

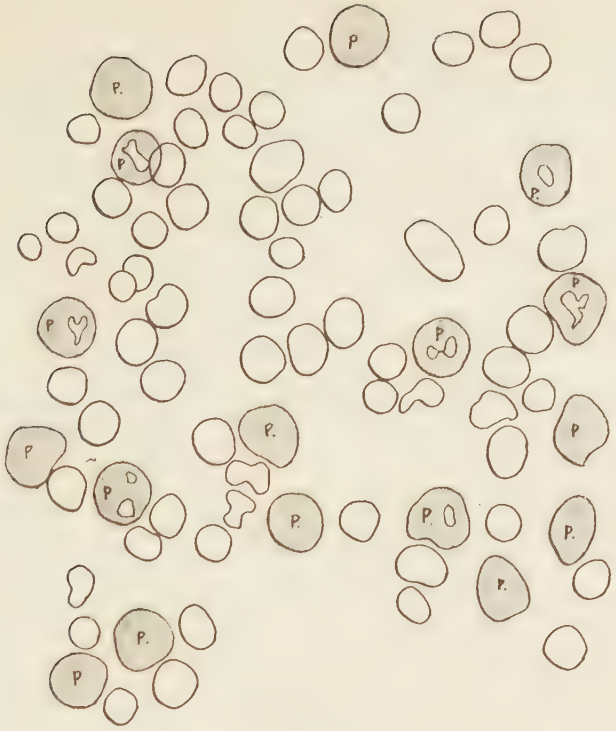
TAVLE 8.



TAVLE 9.

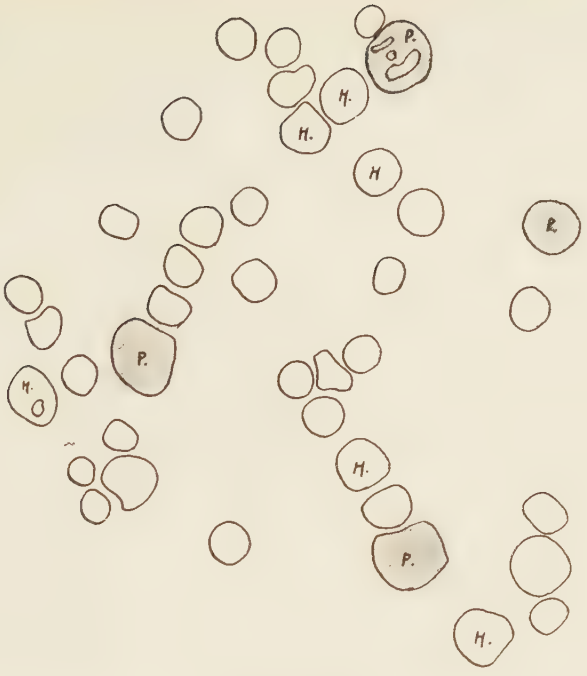


TAVLE 10.

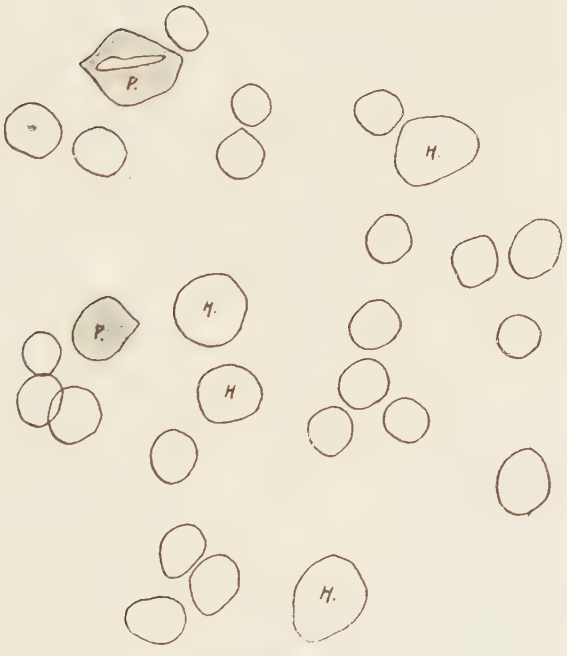


TAVLE 11.

TAVLE 12.



TAVLE 13.



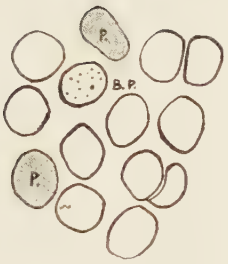
TAVLE 14.

BLODPRÆPARATER FRA NYFØDT KANIN & KANINFOSTER

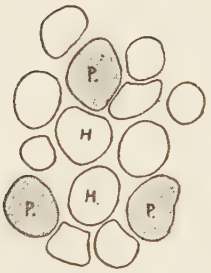
Tavle 15. Tørpræparat af hjærteblod fra 10 dage gammel kanin. Der er let *anisocytose* & *polychromasi.* En enkelt basofil punkteret chromocyt.

Tavle 16. Tørpræparat af hjærteblod fra nykastet kanin. Der er udtalt *aniso-mikro-megalocytose* og *polychromasi.*

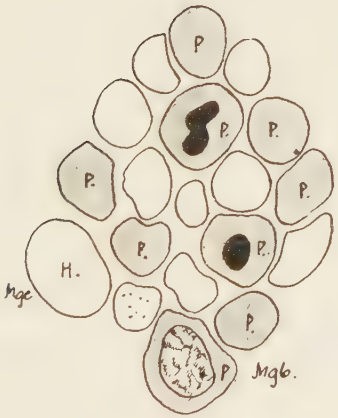
Tavle 17. Tørpræparat af hjærteblod fra ca. 6 cm langt kaninfoetus. Udtalt *aniso-mikro-megalocytose* og *megaloblastose.*



TAVLE 15.



TAVLE 16.



TAVLE 17.

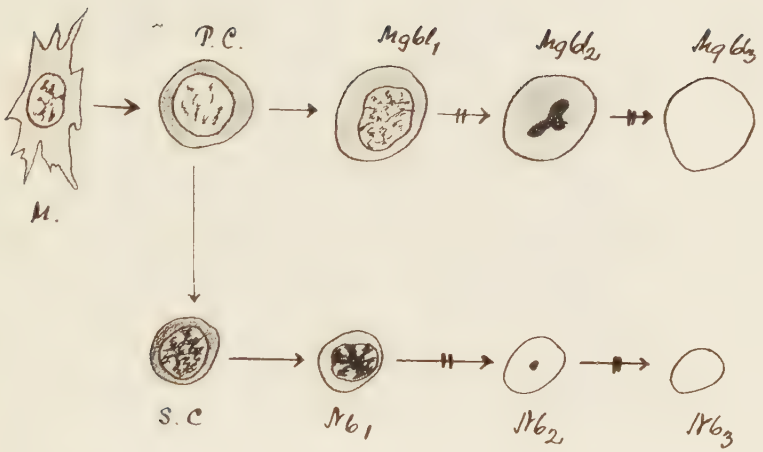
DEN EMBRYO-FOETALE CHROMOPOIESE I SKEMA

Tavle 18. Den i area vaskulosa liggende stærkt basofile *mesenchymcelle (M)* deler sig mitotisk til en *primær chromogonie,* med stærkt basofilt protoplasma og løs, lepto-chromatisk kærne (»fænomeno paradosso«).
Ved mitotisk deling opstaar af denne celle en *basofil megaloblast.* Ved modning mister denne efterhaanden sin plasmabasofili og kærnen bliver pyknotisk. Ved yderligere modning bliver denne til en typisk hyperchrom megalocyt.
Den normoblastiske række opstaar (efter *Jolly*) ved mitotisk deling af den primære *chromogonie,* men døtrecellerne bliver kun ca. halvt saa store som modercellen. Herved opstaar en *secundær chromogonie.* Ved mitotisk deling opstaar af denne en *basofil normoblast,* og ved modning svinder efterhaanden plasmabasofilen og kærnen bliver mere og mere pyknotisk, og tilsidst har vi den fuldmodne normocyt for os.

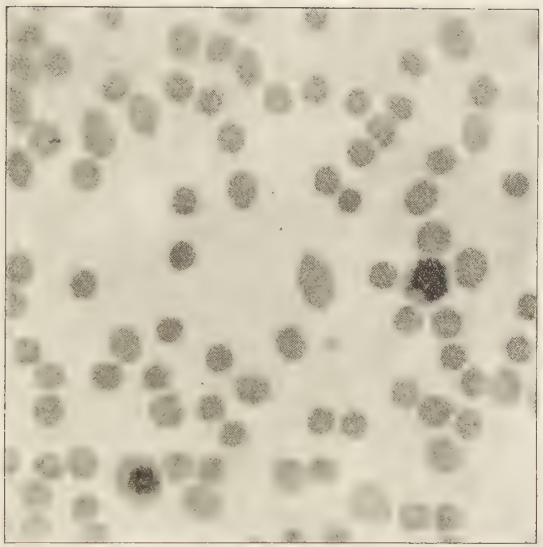
FORKORTELSER I TAVLE 18

M betyder *mesenchymcelle* i area vaskulosa.
PC betyder *primær chromogonie.*
$MGBL_1$ betyder *polychromatisk megaloblast.*
$MGBL_2$ betyder svag *polychrom megaloblast* med pyknotisk kærne.
$MGBL_3$ betyder fuldmoden, hyperchrom *megalocyt.*
SC betyder *secundær chromogonie.*

NB_1 betyder *polychrom normoblast.*
NB_3 betyder svag polychrom normocyt med *Jolly*-legeme.
NB_2 betyder fuldmoden *normocyt.*
——➤ betyder mitotisk deling.
—||—➤ betyder modnes til.

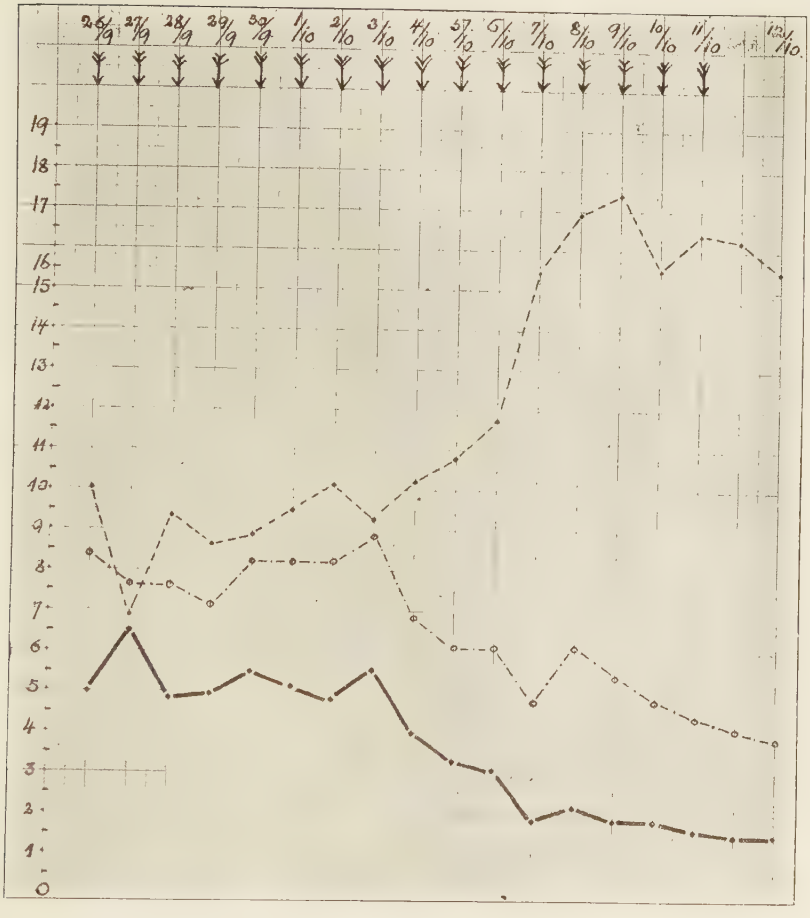


TABEL 18.



MIKROFOTOGRAFI AF KANIN 35's BLOD

Man ser den stærkt udtalte aniso-mikro-megalocytose, desuden to megaloblaster i præparatet. Præparatet stammer fra den 15. forsøgsdag, hvor chromocyttallet var: 1830000, hæmoglobin: 48 %, index color.: 1,30 (1,55).



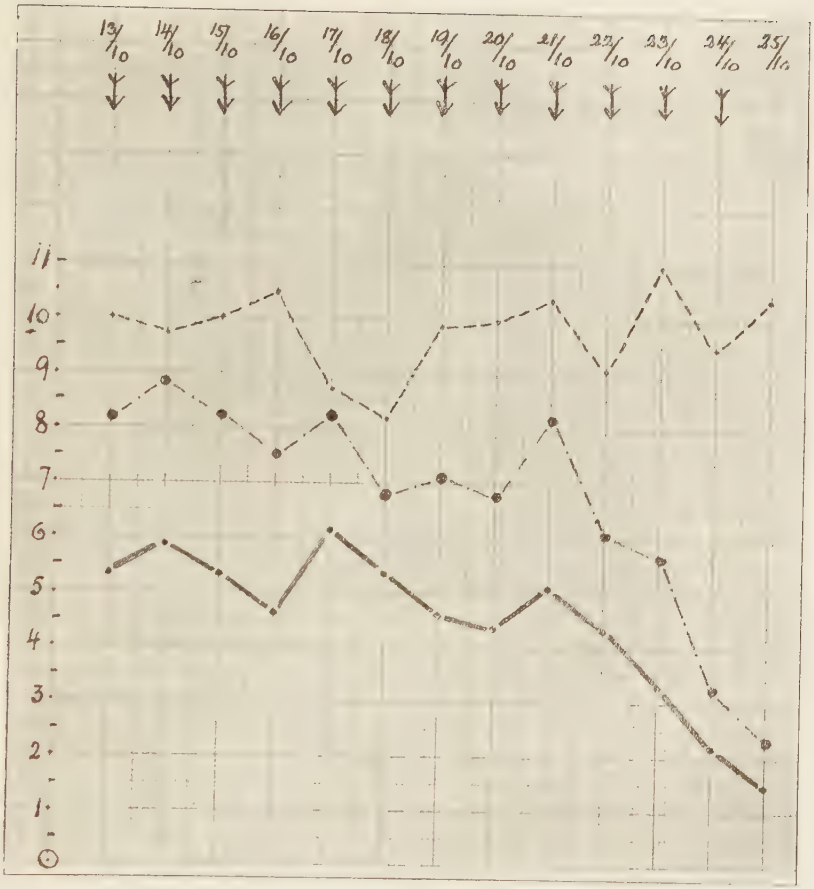
Kurve 1. Kanin 35.
TYPISK PERNICIØS ANÆMI.

Injection.

Cromocyterne angivet i millioner.

Hæmoglobinet angivet i $^{0}/_{10}$.

Index colorimetricus er her den reducerede værdi.



Kurve 2. Kanin 38.
ATYPISK HÆMOLYTISK ANÆMI.

Injektion.

Chromocyter angivet i millioner.

Hæmoglobin angivet i $^{0}/_{10}$.

Index. color. reduct.

LITTERATURFORTEGNELSE

De enkeltvis forekommende mangler ved angivelserne skyldes, at originalerne ikke har staaet til min raadighed, og derfor har unddraget sig en nøjagtig angivelse.

1. **Abderhalden, E.:** Zur quantitativen vergleichenden Aanalyse des Blutes. — Zeitschrift für physiologische Chemie. Vol. 28. p. 107 ff. 1898.
2. **Albech, Victor:** Studier over de med Eklampsi beslægtede Svangerskabssygdommes Klinik og Pathogenese. København. 1918. p. 40—43.
3. **Als, Emil:** Oluf Thomsen's Mikromethode til Tælling af Blodplader. — Hospitalstidende. Vol. 24. p. 425—431. 1923.
4. **Arneth:** Die neutrofilen weissen Blutkörperchen bei Infektionskrankheiten. Jena. 1904.
5. — Die qualitative Blutlehre. Leipzig. 1920.
6. **Arnold, J.:** Zur Morphologie und Biologie der Zellen des Knochenmarks. — Virchow's Archiw. Vol. CXL. p. 410—488. 1895.
7. — Der Farbenwechsel der Zellgranula insbesondere der acidophilen. — Zentralblatt für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie. Vol. X. p. 841—846. 1899.
8. **Askanazy:** Der Peitschenwurm ein blutsaugender Parasit. — Deutsches Archiw für klinische Medizin. Vol. LVII. p. 104—117. 1896.
9. **Autenrieth, W. & Königsberg, J.:** Ueber ein neues Kolorimeter und dessen Verwendung zur Bestimmung von Blutfarbstoff, Eisen, Indican und Kreatinin. — Münchener medizinische Wochenschrift. Vol. 19. p. 998—1001. 1910.
10. **Autor:** Zur Frage der Pathogenese der perniziösen Anämie. — Deutsche medizinische Wochenschrift. Vol. III. p. 80—81. 1923.
11. **Babes:** Sur le bothriocéphalé et l'anémie-bothriocéphalique en Roumaine. — Bulletin l'Academie de Medizin. Vol. XXXIV. p. 214 ff. 1895.
12. **Baelz:** Ueber einige neue Parasiten des Menchen. — Berliner klinische Wochenschrift. p. 234—238. 1883.

13. **Bard:** L'anémie bothriocéphalique. — Semaine Médicale. Vol. XXII. p. 241—243. 1902.
14. **Bartle & Harkins:** American Journal of the Science. — Vol. CLXIX. 1925.
15. **Becher:** Hämatologische Untersuchungen. — Deutsche medizinische Wochenschrift. Vol. XXXV. p. 578 ff. 1900.
16. **Becker, Gösta:** Om blodbilledet hos bothriocephalusbärare. — Finska Läkaresällskabets Handlinger. Vol. LVII. p. 513—604. 1915.
17. **Becker, Gösta:** Kolibacillen und perniziöse Anämie. — Acta societatis medicorum fennia »Duodecim«. Vol. VII. p. 1—124. 1926.
18. **Becker, Gösta, Helander, Eino & Simola, Paavo:** Versuche mit Seyderhelm's »Bothriocephalin«. — Zeitschrift für die gesammte experimentelle Medizin. Vol. XLVIII. p. 204—225. 1925.
19. **Bennachio:** Gibt es beim Merschweinschen und Kaninchen Mastlaukocyten. — Folia hämatologica. Vol. XI. p. 253 ff. 1911.
20. **Bernaud:** Ueber die Beeinflussung des Blutes durch Brun'sche Unterdruchathmung. — Folia hämatologica. Vol. XIX. p. 134 ff. 1915.
21. **Bernheim-Karrer, J.:** Experimentelle Beiträge zur Coliinfektion des Dünndarms. — Monatschrift für Kinderheilkunde. Vol. XXV. p. 6—16. 1923.
22. **Bessaud, Georg, & Bossert, Otto:** Zur Pathogenese der acuten Ernährungsstörungen. — Jahrbuch für Kinderheilkunde. Vol. LXXXIX. p. 213—238 og 269—323. 1919.
23. **Bettmann:** Ueber das Einfluss des Arsens auf das Blut und d. Knochenmark d. Kaninchen. — Zieglers Beiträge. Vol. XXIII. p. 377 ff. 1898.
24. **Beyer-Gurowitsch, Dina:** Ueber perniziöse Anämie in Gravidität und Puerperium. — Inaugeral-Dissertation Zürich. 1912.
25. **Bie, Valdemar:** Achylia gastrica med Enteritis og Anæmi. — Ugeskrift for Læger. p. 825—833. 1919.
26. — Pernicious Anaemia, gastric achylia, and enterit. — Lancet. Vol. I. p. 631—633. 1922.
27. **Biermer:** Naturforscher Versammlung. Dresden. 1868.
28. — Korrespondenzblatt für Schweitzer Aerzte. Vol. I. 1872.
29. **Bierring, Knud,** Anæmia hæmotoxica in graviditate (perniciosalignende Graviditetsanæmi). — Foredrag i Jydsk medicinsk Selskab 1924.
30. **Bittner, A.:** Hämatologische Untersuchungen an Kaninchen bei

experimenteller Trichinosis, nebst einen Beitrag zur Frage der Milzexstirpation. — Folia hämatologica. Vol. XV. p. 240 ff. 1913.

31. **Blumgarten, Hermann, C.:** Three fatal adult cases of malabsorbtion of fat. — Archiw für innere Medizin. Vol. XXXII. p. 113—128. 1923.
32. **Blumenthal, Franz & Hamm, Albert:** Bacteriologisches und klinisches über Coli- und Paracoliinfectionen. — Mitteilungen aus der Grenzgebiet d. Medizin und Chirugie. Vol. XVIII. p. 642—672. 1908.
33. **Bodon, Karl:** Die morphologischen und tinktoriellen Veränderungen nekrobiotischer Blutzellen. — Virchow's Archiw f. patholog. Anatomie und Physiologie. Vol. CLXXIII. p. 485—510. 1903.
34. **Bogendörfer, Ludwig:** Ueber Bacteriostannine, lipoidartige, bacterienhemmende Stoffe im Dünndarmssaft und in den Darmepithelen. — Zeitschrift f. d. gesammte experim. Medizin. Vol. XLI. p. 637—653. 1924.
35. — Ueber die Flora des menschenlichen Dünndarmes. — Deutsches Archiw f. klin. Medizin. Vol. CXL. p. 257 ff. 1922.
36. **Bogendörfer, Ludwig & Bucholz:** Untersuchungen über die Bacterienmenge im menschenlichen Dünndarm. — Deutsches archiw f. klin. Medizin. Vol. CXLII. p. 318—329. 1923.
37. **Borchardt, W:** Biologische Untersuchungen über die Natur des d'Herelleschen Phänomene. — Klinische Wochenschrift. Vol. VII. p. 295—297. 1923.
38. **Borries, G. V. Th.:** Achyli & Anæmi ved Polyarthroitis chronica. — Hospitalstidende. Vol. VIII. p. 1015—1024. 1915.
39. **Botkin, S:** Klinische Volesungen, gesammelt von Sirotinin. Lief. 1. Peterborg. 1885. p. 59.
40. **Boycott:** A note on the poisonousnes worms. — The journal of pathology and bacteriologi. Vol. X. 1905.
41. — Anæmi in ankylostomiasis. — The british medical journal. Vol. II. 1318—1320. 1907.
42. **Brasch, M:** Studien zur Verdauungsleukocytose beim Kaninchen und beim Hund. — Zeitschrift f. experiment. Pathologien u. Pharmakologie. Vol. X. p. 381 ff. 1912.
43. **Bramwell, Byrom:** Anaemia and some of the diseases of the blood forming organs and ductless glands. — Edingburgh & London. 1899.
44. **Brinkerhoff & Tyzzer:** On the leukocytes of the circulating blood of the rabbit. — Journal of medical research. Vol. VII. 1902.

45. **Brotzu, L:** Sulla desinfezione del canale intestinale. — Centralblatt für Bacteriologie. Vol. XVII. p. 726—727. 1895.

46. **Brown, C.:** Sprue, its diagnose and treatment. — London. 1908.

47. **Bruhn-Fåhräus, M.:** Två fall af bothriocephalus- anämi. — Hygiea. Vol. LVIII. p. 561—579. 1896.

48. — Ein wieder entdeckter Formbestandteil im frischen Blutpräparate. — Phlüger's Archiw f. d. gesammte Physiologie. Vol. CCII. p. 175—183. 1924.

49. **Bunting:** Ref. i Folia hæmatologica. Vol. 1. p. 176. 1904.

50. **Buntzen:** Om Ernæringen og Blodtabets Indflydelse paa Blodet. — Disputats. København. 1879.

51. **Bürker, K.:** Archiw f. d. gesammte Physiologie. Vol. CV. p. 210. 1904.

52. — Ein neue Form der Zählkammer. — Archiw f. d. gesammte Physiologie. Vol. CVII. p. 210. 1905.

53. **Bürker, K., Ederle, R. & Kircher, F.:** Ueber Änderungen der sauerstoffübertragenden Oberfläche des Blutes bei Änderungen der respiratorischen Oberfläche der Lungen. — Archiw f. d. gesammte Physiologie. Vol. CLXVII. p. 148—158. 1917.

54. **Busson, B. & Kosian, M.:** Ueber Anämie durch Bacterienextracte. — Zeitschrift f. d. gesammte experimentelle Medizin. Vol. XXV. p. 199—210. 1921.

55. **Cesaris-Demel:** Studien über die rothen Blutkörperchen mit der Methode der Färbung im frischen Zustande. — Folia hämatologica. Supplementum. p. 1. 1907.

56. **Christoffersen, N. R.:** Om thricocephalus dispar. — Disputats. København. 1913.

57. **Coates:** Pernicious anaemia with foci of infection in the alimentary tract. — British medical journal. 1923. (cit. hos Denecke (66)).

58. **Cohnstein & Zuntz:** Archiw f. d. gesammte Physiologie. Vol. XLII. 1888.

59. **Courmont, Jules & André:** Sur un cas d'anémie pernicieuse bothriocephalique. — Journal de physiologie et de pathologïe general. Vol. V. p. 353—359. 1903.

60. **Cramer:** Soc. medic. des hôpitaux de Paris. 1922.

61. **Cunningham, R. S., Sabin, Florance & Doan, C. A.:** The development of leukocytes, lymfocytes and monocytes from a specifik stemcell in adult tissue. — Contributions to embryology. 361 Publication from Carnegie Institut of Washington. 1925.

62. **Cushing & Levingrod:** Cit. hos Dawson (63).

63. **Dawson, Bertrand:** The microbic factor in gastrointestinal disease and its treatment. — Lancet. Vol. I. p. 1124—1129. 1911.

64. **Dehio:** Verhandlungen des Congress f. innere Medizin. XI Congress. p. 62. 1892.

65. **Demme:** Askaridengifte. — Berliner klinische Wochenschrift. Vol. XVI. 1883.

66. **Denecke, G.:** Ueber den Zusammenhang z. chronischen Sepsis und Biermerscher Krankheit. — Deutsche medizinische Wochenschrift. p. 1364—1367. 1924.

67. **Dervis:** Tänia solium als Ursache einer Anämia perniziosa. — Münchner medizinische Wochenschrift. Vol. LXXI. p. 942. 1924.

68. **Deutsch:** Ein Fall von hyperchrome Aämie infolge einer Dünndarmstrictur bei einem Kinde. — Medizinische Klinik. 1926.

69. **Dirksen:** Ueber schwere Anämie durch Tänia solium. — Deutsche medizinische Wochenschrift. Vol. 39. p. 106. 1903.

70. **Domarus, von:** Ueber die Blutbildung in der Milz, Leber etc. — Archiw f. experimentelle Pathologie und Pharmakologie. Vol. LVIII. p. 319. 1908.

71. **Dumoulin:** Contribution à l'etude du rôle de la rate. — Thèse de Lyon. 1904.

72. **Ehrlich, Paul:** Ueber die specifiken Granulationen des Blutes. Verhandlungen d. physiologischen Gesellschaft z. Berlin. Nr. 20. 1878—1879.

73. — Farbenanalytischen Untersuchungen. Zur Histologie und Klinik des Blutes. — Berlin. 1901.

74. — De- und Regeneration der rothen Blutscheiben. Verhandlungen d. Gesellschaft f. Charité Aertze. Januar—December. 1880.

75. — Zur Physiologie und Pathologie der Blutscheiben. — Charitè-Annalen. Vol. X. 1885.

76. — Ueber schwere anämische Zustände. — Verhandlungen des XI Congress f. innere Medizin. 1892.

77. **Ehrlich, Paul & Lazarus, A.:** Die Anämie i Nothnagel: Spezielle Pathologie und Therapie. — Wien. 1898. Vol. VIII. p. 85—189.

78. **Ehrström, Robert:** Till frågan om den perniciöse anemiens gastrointestinale ursprung. — Ugeskrift for Læger. Vol. XLVIII. p. 1085—1089. 1926.

79. **Eichorst, Herman:** Die progressive perniziöse Anämie. — Leipzig. 1878. p. 375.

80. **Eisenlohr, C.:** Blut und Knochenmark bei progressiver perniziöser

Anämie und bei Magenkarzinom. — Deutsches Archiw f. klinische Medizin. Vol. XX. p. 495—506. 1877.

81. **Elders, C.:** Tropical sprue and pernicious anæmia. — Lancet. Vol. I. p. 75—77. 1925.

82. **Elder & Matthew:** Pernicious anaemia following parturition. — Lancet. Vol. II. p. 371. 1903.

83. **Ellermann, Vilhelm:** Om Anvendelse af Systemet adskilte Pipetter og Blandingsglas til almindelig klinisk Blodtælling. — Ugeskrift for Læger. p. 957. 1912.

84. — Granulafarvning i Snit af de bloddannende Organer hos Mennesket. — Hospitalstidende. Vol. XXXI. p. 897 907. 1919.

85. — Undersøgelser over den perniciøse Anæmi's Histologi. — Bibliotek for Læger. Vol. CXII. p. 16—52. 1920.

86. — Hønseleukosen i kómparativ pathologisk Belysning. — Universitetets Festskrift i Anledning af Hs. M. Kong Christian X's 50 Aars Fødselsdag. 26. September 1920.

87. — Mesurages des angles des mitoses. — Det kongelige danske Videnskabernes Selskabs biologiske Meddelelser. Vol. III. p. 5. 1921.

88. — Om Forekomsten af Erythrogonier ved perniciøs Anæmi. — Hospitalstidende. Vol. LXV. p. 65—70. 1922.

89. — Ueber das Vorkommen von Erythrogonien bei perniziöser Anämie. — Centralblatt f. allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie. Vol. XXXII. p. 449—453. 1922.

90. — Træk af Hønseleukosens Pathologi. — Bibliotek for Læger. Vol. CXV. p. 547—553. 1923.

91. **Epstein, H.:** Ueber eine neue Methode der Blutzellen- und Blutparasitenfärbung. — Centralblatt für Bacteriologie. Vol. LXXXVIII. p. 164—168. 1922.

92. **Ernst:** Einige Fälle von Ankylostomiasis nebst Sectionsbefunden. — Deutsche medizinische Wochenschrift. p. 291—294. 1888.

93. **Escherich:** Die Darmbacterien des Säuglings und ihre Beziehung zur Physiologie der Verdauung. — Stuttgart. 1886.

94. **Escoffre:** Du fonctionnement de l'estomac dans la diarrhoe chronique. — These de Bordeaux. 1897.

95. **Ewald, C. A.:** Bericht über den Verlauf des an 16. Oktober 1895 vorgestellten Falles von perniciözer Anämie. — Berliner klinische Wochenschrift. Vol. X. p. 218. 1896.

96. — Klinik der Verdauungskrankheiten. Berlin. 1902. Voll. III.

97. **Faber, Knud:** Perniciøs Anæmi som Følge af Tarmlidelse. — Hospitalstidende. Vol. III. p. 601—615. 1895.

98. **Faber, Knud:** Ein Fall von chronischer Tropendiarrhoe (Sprue) mit anatomischer Untersuchungen des Digestionstractus. — Archiw für Verdauungskrankheiten. Vol. X. p. 333—354. 1904.

99. — Et Tilfælde af chronisk Tropediarrhoe (Sprue) med anatomisk Undersøgelse af Fordøjelseskanalen. — Hospitalstidende. Vol. XII. p. 313—333. 1904.

100. — Anämische Zustände bei der chronischen achylia gastrica. — Berliner klinische Wochenschrift. Vol. XXI. p. 958—962. 1913.

101. — 17. internationale Congress of medicine. — London. 1913. Sect. VI. part. XXII. p. 57—60. 1914.

102. — Achylia gastrica mit Anaemie. — Medzinische Klinik. 1909.

103. — Traitement par des protéines de certains cas d'anémie pernicieuse et pathogénie de cette affection. — La Presse medicale. Vol. LXXXI. p. 1—28. 1922.

104. — Den perniciøse Anæmi's intestinale Oprindelse. — Ugeskrift for Læger. Vol. XXV. p. 602 ff. 1926.

105. **Faber, Knud & Bloch, C. E.:** De patologiske Forandringer i Fordøjelseskanalen ved den perniciøse Anæmi og den saakaldte Tarmatrofi. — Nordisk medisinsk Archiv. Vol. XX. p. 1—43. 1899.

106. — Hospitalstidende. p. 925—938 og 949—960. 1903.

107. — Ueber die pathologischen Veränderungen am Digestionstractus bei der perniziösen Anämie und über die sogenannten Darmathrofie. — Zeitschrift für klinische Medizin. Vol. XL. p. 98—136. 1900.

108. **Faber, Knud & Gram, H. C.:** Relations between gastric achylia and simple and pernicious anaemia. — Archives of internationalmedicine. Vol. XXXIV. p. 658—668. 1924.

109. — The association of achylia and anaemia of different types in three members of the same family and the behavior of the color index in pernicious anaemia. — Archives of internationalmedicine. Vol. XXXIV. p. 827—832. 1924.

110. **Faust, E. St. & Schmincke:** Ueber chronische Ölsäurevergiftung. — Archiw für experimentelle Pathologie und Pharmacologie. Festschrift f. Schmiedeberger. p. 171—175. 1908.

111. **Faust, E. St. & Tallquist, T. W.:** Ueber die Ursache der Bothriocephalusanämie. — Archiw für experimentelle Pathologie und Pharmacologie. Vol. LVII. p. 367—385. 1907.

112. **Fenwick, Samuel:** On atrophy of the stomach. — Lancet. Vol. II. p. 78—80. 1870.

113. — Lecture on atrophy of the stomach. — Lancet. Vol. II. p. 1—4, 39—21 og 77—78. 1877.

114. — On atrophy of the stomach and the nervous affections of the digistive organs. — London. 1880. p. 29—48.

115. **Fischer:** Om behandlingen af bennikemask. — Stockholm. 1904.

116. **Fletcher, W. & Phedran, Mac.:** Journal of experimental medicine. p. 537. 1913.

117. **Fonio, Anton:** Ueber ein neues Verfahren der Blutplättchenzahlung. — Deutsche Zeitschrift für Chirurgie. Vol. CXVII. p. 176—194. 1912.

118. **Friedelej:** Ref. i Jahrbuch für Kinderheilkunde. Vol. XLIII. p. 288. 1896.

119. **Friedemann, U.:** Ueber die hämotoxische Stoffe der Organe. — Archiw für Hygiene. Vol. LXIX. p. 105. 1909.

120. **Fritsch, G.:** Das Blut der Hausthiere mit neueren Methoden untersucht. — Archiw für der gesammte Physiologie. Vol. CLXXXI. p. 78—106. 1920.

121. **Furno:** Beiträge zur Kenntniss der vergleichende Hämatologie der speziellen Leukocytengranulationen einiger Laboratoriumsthiere. — Folia hämatologica. Vol. XI. p. 219 ff. 1911.

122. **Ganter & Reis, van der:** Die bactericide Funktion des Dünndarmes. — Deutsches Archiw für klinische Medizin. Vol. CXXXVII. p. 348—358. 1921.

123. **Gerhardt, D.:** Die Entsthehung und Behandlung der sekundären Anämien. — Verhandlungen der Kongress für innere Medizin. Wiesbaden 1910. p. 109—136.

124. **Gilbert & Dominici:** Recherches sur le nombre des microbes du tube digistif. — Comptes rendus d. l. societé d. biologie. Vol. I. p. 117—120. 1894.

125. **Gluzinski, Anton:** Anämia perniziosa distomiatica. — Wiener klinische Wochenschrift. Vol. XXII. p. 6—10. 1909.

126. **Goldmann, Agnes:** Studies in intestinal bacteriology. I, II og III. — Journal of infectious deseases. Vol. XXXIV. p. 459—515. 1924.

127. **Goldscheider & Jacob:** Ueber die Variationen der Leukocytosen. — Zeitschrift für klinische Medizin. Vol. XXV. p. 373 ff. 1894.

128. **Gomess:** Ascaris lumbricoides and pernicious anaemia. — Lancet. Vol. 1. p. 51. 1907.

129. **Goodall, Alexander:** The numbers proportion and carakters of

the red and white blood corpuscles in certains animals. — The journal of pathology and bacteriology. Vol. XIV. p. 195—199. 1910.

130. **Gorke:** Mitteilungen aus der Grenzgebieth der Medizin und Chirurgie. Vol. XXXV. p. 279. 1922.

131. **Gram, Chr.:** Undersøgelser over de røde Blodlegemers Størrelse og Antal. — Disputats. København. 1883.

132. — Trichocephaliasis. — Bibliothek for Læger. Vol. CVI. p. 86—90. 1914.

133. **Gram, H. C.:** Om den fysiologiske Graviditetsanæmi. — Ugeskrift for Læger. Vol. LXXXII. p. 1609. 1920.

134. — Studier over Fibrinmængden i Menneskets Blod og Plasma. — Disputats. København. 1921.

135. — 3 Tilfælde af Achyli med Anæmi i samme Familie. — Ugeskrift for Læger. p. 1. 1924.

136. — Den perniciøse Anæmis Æthiologi og Pathogenese. — Ugeskrift for Læger. p. 79—87. 1926.

136. **Grasmann:** Archiv für Verdauungskrankheiten. Vol. XXIII. p. 477 ff. 1917.

138. **Grosso, S:** Beitrag zur Kenntniss der lokalen und generalisierten Eosinophilie bei Organveränderungen bacteriellen Ursprungs. Folia hämatologica. — Vol. IX. p. 112—117. 1910.

139. **Gregersen, J. P.:** Untersuchungen über die antiseptische Wirkung d. Magensafts. — Centralblatt für Bacteriologie. Vol. LXXVII. p. 353—361. 1916.

140. **Gruber:** Ueber die Bedeutungen von Milz und Knochenmarks zueinander. — Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmacologie. Vol. LVIII. p. 289 ff. 1908.

141. **Grönberg, Albert:** Ett fall av bothriocephalus-anæmie. — Hygiea. Vol. LXXXVII. p. 497—503. 1925.

142. **Guidi:** Trichocephaliasi e trichocephaloanemia. — Rivista di clinica, 1910, ref. i Folia hæmatologica. Vol. X. p. 271. 1908.

143. **Gusserow:** . — Archiw für Gynäkologie. 1871.

144. **Hahn, H., Klocmann, L. & Mora, E.:** Experimentelle Untersuchungen zur endogene Infection des Dünndarms. — Jahrbuch für Kinderheilkunde. Vol. LXXXIV. p. 10—31. 1916.

145. **Hajos, K:** Ueber den Einfluss des Magensaftes auf die Bacterien der Tyfus-Coli-Dysenterigruppe. — Wiener Archiv f. innere Medizin. Vol. III. p. 453—458. 1922.

146. **Hale, Withe, W.:** On the pathology and prognosis of pernicious

anaemia. — Guy's hospitals reports. Vol. XXXII. (ser. III.) p. 149—194. 1890.

147. **Hamburger:** Osmotischen Druch und Ionenlehre. Wiesbaden. 1901. p. 317 ff. samt 389.

148. **Hanssen:** Untersuchungen am Hund über den Einfluss infizierter Milch auf das Bacterien-Wachstum im Verdauungstractus speziell im Magen. — Centralblatt für Bacteriologie. Vol. LXII. p. 89—126. 1912.

149. **Hartmann, H. R.:** Blood changes in a gastrectomized patient simulating those in pernicious anaemia. — American journal of midical scienses. August 1921.

150. **Hayem, Georges:** Recherches sur l'anatomie et pathologie du sang. Paris. 1878. p. 143.

151. — Du sang et ses alterations anatomique. Paris. 1889 (spredt).

152. **Heiberg:** Kan den exponientielle Fejllovs Kriterium anvendes ved Bestemmelsen af de røde Blodlegemers Gennemsnitsdiameter. — Ugeskrift for Læger. p. 763. 1899.

153. **Heinecke:** Experimentelle Untersuchungen über das Einvirkung d. Röntgenstrahlen auf das Knochenmark. — Deutsche Zeitschrift für Chirurgie. Vol. LVIII.

154. **Helly:** Kritik der sogenannten Myeloblastenlehre. — Verhandlungen d. deutschen pathologische Gesellschaft. 1910.

155. — Anämische Degeneration und Erythrogonien. — Zieglers Beitrage. Vol. XLIX. p. 191 ff. 1912.

156. **Hemsen:** Anguilla intestinalis als Ursache einer schweren sekundären besw. perniziöse Anämie. — Deutsche medizinische Wochenschrift. Vol. XLIX. p. 83—85. 1923.

157. **Henry, Frederick, P. & Osler, William:** Atrophy of the stomach, with the clinical features of progressive pernicious anæmia. — American journal of medical sciense. Vol. XCI. p. 498—511. 1886.

158. **Herzog, Fr.:** Zur Kenntnis der Bothriocephalusanämie. — Münchener medizinische Wochenschrift. Vol. LXVII. p. 1383—1385. 1920.

159. **Hess:** cit. hos Vogt i Kraus-Brugsch: Spezielle Pathologie und Therapie. Berlin. 1923. Vol. I. p. 1.

160. **Hesse:** Zur Kenntnis der Granula der Zellen des Knochenmarks. — Virchow's Archiw. Vol. CLXVII. p. 231 ff. 1902.

161. **Hirschberg, Morten & Liefmann, H.:** Zur Bacteriologie des Magens. — Berliner klinische Wochenschrift. Vol. II. p. 1407—1411. 1909.

162. **Hirschfeld:** Beiträge zur vergleichenden Morfologie der Leukocyten. — Virchow's Archiw. Vol. CXLIX. p. 22 ff. 1902.

163. **Hoefert, Bruno:** Ueber Bacterienbefunde im Duodenalsaft von Gesunden und Kranken. — Zeitschrift für klinische Medizin. Vol. XCII. p. 221—235. 1921.
164. **Hoffmann:** Vorlesungen über allgemeine Therapie. — Leipzig. 1885.
165. **Holst, J. E.:** Ein in Dänemark aufgetretener Fall von Sprue. — Acta Medica Scandinavica. Vol. LXVI. p. 74—99. 1927.
166. **Holst, P. T.:** Forhandlinger i det medicinske Selskab 1896. — Norsk Magasin for Læger. 1896.
167. **Hunter, William:** An investigation into the pathology of pernicious anæmia. — Lancet. Vol. II. p. 555—559, 608—611 og 654—658. 1888.
168. — Case of pernicious anæmia. — British medical journal. Vol. I. p. 784. 1890.
169. — Pernicious anæmia. — Lancet. Vol. I. p. 805—806. 1890.
170. — The pathology of pernicious anæmia. — British medical journal. Vol. I. p. 326—329. 1896.
171. — Pernicious anæmia, its pathology, septic origin, symptoms, diagnosis and treatment. — London. 1901. p. 214 ff. & 336 ff.
172. — A discussion in pernicious anaemia and allied conditions. — British medical journal. Vol. II. p. 1299—1311. 1907.
173. — Severest anaemia. — London. 1909. Vol. I.
174. — 17. international congres of medicine. — London. 1913. Sect. VI. part. 2. p. 15—35. 1914.
175. — Lancet. Vol. I. p. 255—256. 1925.
176. **Isaac & Velden, van den:** Eine specifische Præcipitation bei bothriocephalus latus beherbergenden Menschen. — Deutsche medizinische Wochenschrift. p. 982—983. 1904.
177. **Iltberg:** Das Blut des Menschen und der Thiere. — Inaugeral-Dissertation. Berlin. 1895.
178. **Immermann, H:** Progressive perniziöse Anämie. — Siemsen: Handbuch der spezielle Pathologie und Therapie. — Leipzig. 1875. Bd. 13.
179. **Ivy:** cit. hos Faber (104). p. 602.
180. **Japha, H.:** Die Leukocytose beim gesunden und kranken Säugling. — Jahrbuch für Kinderheilkunde. Vol. LII. p. 242—270. 1900.
181. **Jedlicka, V. & Altschuller, S.:** Cronic essential thrombopenia (Frank). — Acta medica scandinavica. Vol. LXIV. p. 123—141. 1926.
182. **Jerusalem, Ernst:** Ueber die Veränderungen der Magenschleim-

haut bei acuten Infectionskrankheiten. — Deutsches Archiw für klinische Medizin. Vol. CI. p. 283—292. 1910.

183. **Jolly, J. & Acuna:** Les leukocytes du sang chez les embryons des mammifères. — Archives d'anatomie mikroscopique. Vol. VII. p. 257 ff. 1905.

184. **Jolly, J.:** Traité technique d'hematologie. — Paris. 1923. Vol. I—II.

185. **Jørgensen, Gustav:** En Modification af Hayem's Vædske. — Ugeskrift for Læger. Vol. XLIV. p. 1753—1764. 1913.

186. — Undersøgelser over de ved Stofantininjektion experimentelt fremkaldte kortvarige Svingninger i Leukocyttallet. — Disputats. København. 1915. p. 111.

190. **Karvonen, J. J.:** Ascaris lumbricoides anaemia perniciosan syynä. — »Duodecim«. p. 42. 1893.

191. **Kanthack & Hardy:** The morfology and distributions of wandering cells of mammalia. — Journal of Physiology. Vol. XVII. p. 81. 1894—95.

192. **Királyfi, Geza:** Die bacteriologische und chemische Untersuchungen der Galle in vivo; diagnostiches Verfahren in der Frühdiagnose des Tyfus abdominalis. — Berliner klinische Wochenschrift. Vol. X. p. 1985—1989. 1912.

193. **Kjer-Petersen:** Om Tælling af hvide Blodlegemer. — Disputats. Aarhus. 1905.

194. **Klein, Arthur:** Zur Äthiologie der sekundären perniziösen Anämie. — Wiener klinische Wochenschrift. Vol. XXXIX. p. 721—726. 1891.

195. **Klieneberger, Carl & Carl, Walther:** Die Blutmorphologie der Laboratoriumsthiere. — Leipzig. 1912. p. 29—35.

196. **Kohlebrugge, J. H. T.:** Die Autosterilisation des Dünndarmes und die Bedeutung des Coecum. — Centralblatt für Bacteriologie. Vol. XXIX. p. 571—574. 1901.

197. **Kopeloff, Nicholas:** Bacteriologic studies of gastric fractions obtainet by Rehfuss method. — Journal of infectious deseases. Vol. XXX. p. 613—657. 1922.

198. **Korschun & Morgenroth:** Ueber die hämolytische Eigenschaften von Organextracten. — Berliner klinischen Wochenschrift. Vol. XXXIX. p. 870 ff. 1902.

199. **Krantz:** Ueber Bothriocephalusanämie mit aplastischen Knochenmark. — Inaugeral-Dissertation. Zürich. 1906.

200. **Kraus & Ludvig:** Cit. hos Lüdke & Fejes. p. 438.

201. **Kretz:** Ein Fall von Zökumstenose mit hyperchrome Anämie. — Mediziniche Klinik. Vol. 24. 1925.

202. **Kristenson:** A new method for the direct counting of the so-called

blood platelets in man. — Acta medica scandinavica. Vol. LVII. 1922.

203. **Kuttner:** Kraus Brugsch: Spezielle Pathologie und Therapie. Vol. V. 1921.

204. **Kühnel, P.:** Hæmatologiske Undersøgelser i Svangerskabet. — Disputats. København. 1925.

205. **König:** Die stricturirende Tuberkulose des Darmes und ihre Behandlung. — Deutsche Zeitschrift für Chirurgie. Vol. XXXIV. p. 65—81. 1892.

206. **Laache, S.:** Die Anämie. Universitetsprogrammet. Oslo. 1883. p. 276 ff.

207. — Krankheiten des Blutes. — Ebstein & Schwalbe: Handbuch der praktische Medizin. Stuttgart. 1898.

208. **Labbe:** Presse medicale. 1906.

209. **Landsberger:** Ueber den Bacteriengehalt des Darmkanals und die Bactericidie der Darmsäfte. — Inaugeral-Dissertation. Königsberg. 1903.

210. **Law, G.:** Ref. i Archiw f. Schifs- und Tropenhygiene. Vol. XVII. 1913.

211. **Lazarus, A. & Naegeli, Otto:** »Die Anämie«. — Nothnagel: Spezielle Pathologie und Therapie. 11 Auflage. Wien und Leipzig. 1909.

212. **Lebedeff:** Ueber Hämolyse. — Berichte der medizinische Militäracademie. Petersborg. 1911.

213. **Lebert:** Cit. hos Ekkert Petersen.

214. **Leichtenstern:** Einiges über Ankylostomua duodenale. — Deutsche medizinische Wochenschrift. p. 565—568, 594—596, 620—623, 645—647, 669—672, 712—715. 1887.

215. **Lenhartz:** Ueber die akute und chronische Nierenbeckenentzündung. — Münchener medizinische Wochenschrift. Vol. LIV. p. 761—767. 1907.

216. **Levaditi:** Sur les hémolysines cellulaires. — Annales de l'Institut Pasteur. Vol. XVII. p. 187—216. 1903.

217. **Levine & Ladd:** Pernicious anaemia. — The Johns Hopkins' hospitals bulletins. Vol. XXXII. p. 254 ff. 1921.

218. **Levison:** Cit. hos Denecke. (66).

219. **Lichtheim:** Zur Kenntniss der perniziösen Anämie. — Verhandlungen d. VII Congress f. innere Medizin. 1887. p. 88.

220. **Liermberger:** Beitrag zur Behandlung der Ankylostomiasis und der Tropenanämie. — Berliner klinische Wochenschrift. Vol. XIV. p. 275. 1905.

221. **Lindberg:** Zur Kenntniss der Alterskurven der weissen Blutkörperchen beim Kaninchen. — Folia hämatologica. Vol. IX. p. 64 ff. 1910.

222. **Loewit:** Die Entstehung der polynukleären Leukocyten. — Folia hämatologica. Vol. IV. p. 473 ff. 1907.

223. **Lüdke & Fejes:** Untersuchungen über die Genese der kryptogenetischen perniziösen Anämie. — Deutsches Archiw f. klinische Medizin. Vol. CIX. p. 433—468. 1913.

224. **Luzatto & Ravenna:** Ueber die Zahl der vitalfärbbaren rothen Blutkörperchen unter normalen Verhältnissen und bei anämischen Zuständen. — Folia hämatologica. Vol. XIII. p. 102 ff. 1912.

225. **Macfadyen, A., Nenki, M. & Sieber, N.:** Untersuchungen über die chemische Vorgänge im menschlichen Dünndarm. — Archiw f. experimentelle Pathologie und Pharmakologie. Vol. XXVIII. p. 311—350. 1891.

226. **Malassez:** Archives de physiologie normale et patholog. Vol. I. p. 50. 1878.

227. — samme. Vol. IV. p. 640. 1877.

228. **Manson-Bahr, Philip:** »Mansons tropical diseases«. — London. 1921. p. 960.

229. **Marfan:** Cit. hos Bernheim-Karrer. (21).

230. **Marloff:** Archiw f. d. gesammte Physiologie. Vol. CLXXV. p. 335. 1919.

231. **Martius, Fr.:** Achylia gastrica, ihre Ursachen und ihre Folgen. — Leipzig. 1897.

232. **Maynard & Sturton:** Cit. hos Denecke. (66).

233. **Maximow:** Experimentelle Untersuchungen über d. entzündliche Neubildung von Bindegewebw. — Ziegler's Beiträge zur pathologischen Anatomie und allgemeine Pathologie. Vol. V. (Supplementum). 1902.

234. **Metschnikoff, Elias:** Etudes sur la résorbtion des cellules. — Annales d. l'Institut Pasteur. Vol. XIII. p. 737—765. 1899.

235. **Meulengracht, Einar:** Studier over den kroniske heriditære hæmolytiske Icterus. — Disputats. København. 1918. p. 82—84 og 179—191.

236. — Tarmstriktur og perniciøs Anæmi. — Hospitalstidende. Vol. XVII. p. 266—277. 1920.

237. — 5 Tilfælde af perniciøs Anæmi i samme Familie. — Ugeskrift for Læger. Vol. XXV. p. 777—790. 1920.

238. — Einige Beobachtungen bei Hämoglobinbestimmungen. — Folia hämatologica. Vol. XXVII. p. 1 ff. 1921.

239. — To nye Tilfælde af Tyndtarmsstrikturer med perniciøs Anæmi. — Ugeskrift for Læger. Vol. XLII. p. 1—8. 1922.

240. — Dünndarmsstrikturen und perniziöse Anämie. Darmresec-

tion. — Acta medica scandinavica. Vol. LVI. p. 432—452. 1922.

241. **Meulengracht, Einar:** Om Arvelighedslærens Betydning og Anvendelse ved Erkendelsen af Sygdomsaarsager (med perniciøs Anæmi som Paradigma). — Ugeskrift for Læger. p. 1. 1924.

242. **Meulengracht, Einar & Gram, H. C.:** Hæmatologisk Teknik. — København. 1922. p. 151.

243. **Meyer:** Two cases of pernicious anaemia due to dibothriocephalus latus. — Medical News. April. 1905.

244. **Meyer-Rüegg:** Perniziöse Anämie im Wochenbett kompliciert mit septische Infection. — Zeitschrift f. Gynäkologie. Vol. XXXIV. p. 954 ff. 1900.

245. **Meyer-Betz, Friederich:** Ueber primäre Colipyelitis. — Deutsches Archiw f. klinische Medizin. Vol. CV. p. 531—561. 1912.

246. **Mezincescu:** Contributions a la morfologie comparée des leukocytes. — Archives de medicine experimentale et anatomie-pathologique. Vol. XIV. p. 562 ff. 1902.

247. **M'Leod, J. W. & M'Nee, J. W.:** On the anaemia produced by the injections of the haemolysin, obtained from streptococci and question of natural and aquired immunity to streptocci. — Journal of pathology and bacteriology. Vol. XVII. p. 524 ff. 1912.

248. **Mustelin, O.:** Erblichkeit und perniziöse Anämie. — Acta medica scandinavica. Vol. LVI. p. 411—418. 1922.

249. **Moore:** The pathology and differential diagnosis of infectious diseases of annimals. — London. 1908. p. 66.

250. **Moro:** Bemerkungen zur Lehre von der Säuglingsernährungen. — Jahrbuch für Kinderheilkunde. Vol. LXXXIV. p. 1—10. 1916.

251. **Morton, L. M., Kahn, M. C. & Torrey, J.:** A pernicious anaemia like blood conditions produced in monkeys with bacterium Welchiitoxin. — Proceedings of the society for experimental biology and medicine. Vol. XXIII. p. 8—13. 1925.

252. **Moynihan, B. G. A.:** A case of complete gastrectomy. — Lancet. Vol. II. p. 430—431. 1911.

253. **Müller, Friederich von:** Zur Äthiologie der perniziösen Anämie. — Charité Annalen. p. 255. 1889.

254. **Møller, Knud Ove:** Om Vand-Saltstofskiftet under forskellige Former af forøget Diurese. — Disputats. København. 1926.

255. **Naegeli, Otto:** Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. — Berlin & Leipzig. 1919. p. 367.

256. **Naegeli, Otto:** samme p. 11.
257. — samme p. 364.
258. — samme p. 145.
259. — cit. hos Savolin.
260. **Nauer, Anton:** Ueber progressive perniziöse Anämie. — Inaugeral-Dissertation. Zürich. 1897.
261. **Neal, Mac. & Chase:** Centralblatt f. Bacteriologie. Vol. LIX. 1913.
262. **Neubecker:** Bothriocephalusanämie ohne Bothriocephalus. — Inaugeral-Dissertation. Königsberg. 1898.
263. **Niegolewski:** Die Ehrlich'schen Granulationen der weissen Blutkörperchen bei einige Thierspecies. — Inaugeral-Dissertation. München. 1894.
264. **Noguchi, H.:** Ueber eine lipolytische Form der Hämolyse. — Biochemische Zeitschrift. Vol. VI. p. 185—191. 1907.
265. **Nonne, M.:** Beiträge zur Kenntniss der im Verlaufe der perniziösen Anämie beobachten Spinalerkrankungen. — Archiw f. Psykologie und Nervenkrankungen. Vol. XXV. p. 421—449. 1893.
266. **Noolen, von:** Nederland. Tijdschrift f. Genesekunden. Vol. II. 1918.
267. **Norris, Richard:** The physiology and pathology of the blood. — London 1882. p. 20—24.
268. **Nothnagel, H.:** Cirrhotische Verkleinerunge des Magens und Schwund der Labdrüsen unter dem klinischen Bilde der perniziösen Anämie. — Deutsches Archiw f. klinische Medizin. Vol. XXIV. p. 353—366. 1879.
269. **Nyfeldt:** Provacation d'une anaemie pernicieuse experimentale. — Comptes rendus des seances de la societé de biologie. Vol. XCIV. p. 608—610. 1926.
270. — Provacation experimentale d'une anaemie microcytosique, hypochromique. — Comptes rendus seances de la societé de biologie. Vol. XCIV. p. 611—612. 1926.
271. — »Det anæmiske Fænomen«. — Dansk Selskab for intern Medicin. Januar. 1927.
272. — En ny panoptisk Farvemethode til blodpræparater. — Ugeskrift for Læger. Vol. XVI. p. 325. 1927.
273. — Glaubermann-Bürker's Tællekammer. — Ugeskrift for Læger. Vol. XVI. p. 326. 1927.
274. — »Eksperimentelle Graviditetsanæmier«. — Ugeskrift for Læger. Vol. XV. p. 296. 1927.
275. — Vitale Leuko- und Chromocytenstudien. — Acta medica scandinavica. Vol. LXVI. p. 272—285. 1927.

276. **Nyfeldt:** Megalocyt oder Macrocyt. — Acta medica scandinavica. Vol. LXVI. p. 236—290. 1927.
277. — Optræden af Norris-Lebedeff-Fåhræus's ske celler ved hæmolytiske aræmier. — Ugeskrift for Læger. Vol. p. 1927.
278. **Offergeld:** Anämia perniziosa und Schwangerschaft. — Zeitschrift für klinische Medizin. Vol. CIV. p. 473—489. 1926.
279. **Okintschitz, E.:** Ueber die Zählenverhältnisse verschiedener Arten von Blutkörperchen bei vollstädiger Inanition und bei nachträglicher Auffütterug. — Archiw für experimentelle Pathologie und Pharmakologie. Vol. XXXI. p. 383—397. 1893.
280. **Otto, J. G.:** Untersuchungen über die Blutkörperchenzahl und der Hämoglobingehalt des Blutes. — Archiw für der gesammte Physiologie. Vol. XXXVI. p. 43 ff. 1885.
281. **Orudschien & Lüdke:** cit. hos Lüdke & Fejes (223). p. 436.
282. **Pappenheim, Arthur von:** Vergleichender Untersuchungen über rothen Knochenmark. — Virchow's Archiw. Vol. CLVII. p. 19 ff. 1899.
283. — Umfrage über die Diagnose, Aethiologie und Therapie der perniziösen Anämie. — Medizinische Klinik. Vol. XLII. p. 1603—1604. 1908.
284. — Ueber Mastzellen. — Folia hämatologica. Vol. V. p. 156. 1908.
285. — Einige interessante Tatsachen und theoretische Ergebnisse der vergleichenden Morfologie der Leukocyten. — Folia hämatologica. Vol. VIII. p. 504 ff. 1909.
286. — Grundriss der hämatologische Diagnostik. — Leipzig. 1911. p. 252.
287. **Pariser:** Verhandlungen der Berliner medizinische Gesellschaft.
288. **Petersen, Ekkert:** Anæmiske Tilstande af perniciosa-lignende Type under Graviditeten. — Bibliotek for Læger. Vol. XXIX. p. 1 ff. 1917.
289. — Et nyt Tilfælde af perniciosa-lignende Anæmi under Graviditeten, behandlet med udelukkende Afbrydelse af Svangerskabet-Helbredelse. — Bibliotek for Læger. Vol. XXX. p. 226—230. 1918.
290. **Petri, Svend:** Undersøgelser over Wright's Blodpladetheori. — Disputats. København. 1926. p. 136—143.
291. **Plonsker, H. & Rosenbaum, S:** Coli im Säuglingsmagen. — Jahrbuch für Kinderheilkunde. Vol. CIX. p. 96—100. 1925.
292. **Pohl:** Ueber Resorbtion und Assimilation der Nährstoffe. — Archiw für experimentelle Pathologie und Pharmokologie. Vol. XXV. p. 30—50. 1889.

293. **Pröscher:** Ueber experimentelle basofile Leukocytosen beim Kaninchen. — Folia hæmatologica. Vol. VII. p. 107 ff. 1909.

294. **Queckenstedt:** Die perniziöse Anämie. — Deutsche medizinische Wochenschrift. Vol. XXXIX. p. 883—887. 1913.

295. **Quincke, H:** Weitere Beobachtungen über perniziöse Anämie. — Deutsche Archiw für klinische Medizin. Vol. XX. 1—31. 1877.

296. — Ueber perniziöse Anämie. — Volkmanns klinische Vorträge. Nr. C. 1876. p. 777—818.

297. **Rauvaud:** Cachexie bothriocephalique (Anaemie pernicieuse symtomatique). — Thèse de Paris. 1908.

298. **Rekzeh:** Ueber perniziöse Anämie. — Berliner klinische Wochenschrift. Vol. XXIX—XXX. p. 608 ff. 1902.

299. **Reyher, G.:** Beiträge zur Äthiologie und Heilbarkeit der perniciösen Anämie. — Deutsches Archiw für klinische Medizin. Vol. XXXIX. p. 31—69. 1886.

300. **Reymond, Francois:** Étude de l'anémie pernicieuse progressive. — Thèse de Lyon. 1887.

301. **Rieder:** Beiträge zur Kenntniss der Leukocytose. — Leipzig. 1892.

302. **Rolly & Liebermeister, G.:** Experimentelle Untersuchungen über die Ursache der Abtötung von Bacterien im Dünndarm. — Deutsches Archiw für klinische Medizin. Vol. LXXXIII. p. 413—451. 1905.

303. **Rossi:** Clinica Medica Italica. Vol. LII. p. 696. 1913.

304. **Roth:** Medicinische Klinik. Vol. XLIV. 1910.

305. **Roth, O.:** Zur Kenntniss der perniziösen Anämie. — Zeitschrift für klinische Medizin. Vol. LXXIX. p. 266—286. 1914.

306. **Roux:** Evacuation de quatrevingt-dix bothriocephales en une seule fois. — Korrespond. f. Schweitzer Aerzte. Vol. XVI. 1887.

307. **Rud, Einar:** Le nombre des globules rouges chez le sujets normaux et leur variation dans les divers conditions physiologique. — Acta medica scandinavica. Vol. LVII. p. 142—187, 325—384. 1922.

308. **Runeberg, I. W.:** Zur Kenntniss der sogennanten progressiven perniziösen Anämie. — Deutsches Archiw für klinische Medizin. Vol. XXVIII. p. 499—520. 1881.

309. — Tageblatt der 59. Versamlung deutscher Naturforscher und Aerzte zu Berlin. Vol. V. p. 147. 1886.

310. — Finska Läkarasellskabets Handlinger. Vol. XXIX. 1887.

311. **Runeberg, I. W.:** Bothriocephalus latus und perniziös Anämie. — Deutsches Archiw für klinische Medizin. Vol. XLI. p. 304 ff. 1889.
312. — Finska Läkarasellskabets Handlinger. Vol. XXXI. 1889.
313. — personlig meddelelse fra Docent, dr. F. Saltzman.
314. **Ryti, Elsa:** cit. hos Becker (17).
315. **Sabin, Florence:** Studies on blood. — Johns Hopkins Hospitals Bulletin. Vol. XXXII. p. 314—321. 1921.
316. **Sabrazes:** Hematies a granulations basophiles. — Comptes rendus soc. biolog. Vol. I. p. 711. 1907.
317. **Sahli:** Korrespondenzblatt für Schweitzer Aerzte. p. 1084. 1912.
318. — Lehrbuch der klinischen Untersuchungsmethoden. VI Auflage. — Leipzig & Wien. 1914. p. 402—403.
319. **Salen, Ernst B.:** Studien über Kältehämoglobinurie. — Acta medica scandinavica. Supplementum. p. 201 ff. 1925.
320. **Sakheim, J.:** Berliner klinische Wochenschrift. p. 548. 1921.
321. **Sandberg, Lisa:** Ueber die progressive perniziöse Anämie in der Schwangerschaft. — Inaugeral-Dissertation. Zürich. 1905.
322. **Sandoz:** Beiträge zur Pathologie und Therapie der perniziösen Anämie. — Korrespondenzblatt für Schweitzer Aerzte. Vol. XVII. 1887.
323. **Savolin:** Finska Läkarasellskabets Handlinger. — Vol. LXV. p. 92. 1923.
324. — sammesteds. Vol. LXVIII. p. 53. 1926.
325. **Schapiro:** Heilung der Biermer'schen perniziösen Anämie durch Abtreibung von Bothriocephalus latus. — Zeitschrift für klinische Medizin. Vol. XIII. 1887.
326. **Schauman, Ossian:** Zur Kenntniss der sogennannten Bothriocephalus-Anämie. — Berlin. 1894.
327. — Die perniziöse Anämie im Lichte der modernen Gifthypothesen. — Volkmann's Sammlung klinische Vorträge. Vol. LXXXIV. p. 287. 1900.
328. — Welche Rolle spielt der konstitutionelle Moment in der Pathologie der Bothriocephalus-Anämie. — Deutsche medizinische Wochenschrift. p. 26. 1910.
329. — Ueber das familiäre Auftreten der perniziösen Anämie. — Finska Läkarasellskabets Handlinger. p. 526. 1918.
330. **Schauman, Ossian & Saltzman, Fr.:** Die perniziöse Anämie. — Enzyklopedie der klinischen Medizin. Hand-

buch der Krankheiten des Blutes und der blutbereitenden Organe ved H. Schittenhelm. Vol. II. p. 100—258. 1926.

331. **Scheer, A. van der:** Die tropischen Aphten. — Carl Mense: Handbuch der Tropenkrankheiten. Leipzig. 1914. II. Auflage. Vol. III. p. 451—507.

332. **Schilling, Torgau:** Das Blutbild und seine klinische Verwertung. II. Auflage. Jena. 1922. p. 11.

333. **Schittenhelm, A., Weichard, W. & Grisshammer, W.:** Eiweissumzatz und Ueberempfindlichkeit. — Zeitschrift f. experimentelle Pathologie und Pharmakologie. Vol. X. p. 412—447. 1912.

334. **Schmidt, Viggo:** Hæmatologiske Undersøgelser ved nogle Infectionstilstande i Svælget. — Disputats. København. 1924. p. 184.

335. **Schreiber:** Ein Fall von progressiven perniziösen Anämie und Tänia sagginata. — Inaugeral-Dissertation. Zürich. 1908.

336. **Schwartze, W.:** Ueber eosinofile Zellen. — Inaugeral-Dissertation. Berlin. 1880.

337. **Schäffer:** Biochemische Zeitschrift. Vol. XXXV. p. 445. 1911.

338. — Ein Fall von nicht tropischer Sprue. — Klinische Wochenschrift. Vol. XXIV. p. 1121—1122. 1923.

339. **Seyderhelm, K. R. & Seyderhelm, R.:** Experimentelle Untersuchungen über die Ursache der perniziösen Anämie der Pferde. — Berliner thierärztliche Wochenschrift. Vol. XXXIV. 1914.

340. — Wesen, Ursache und Therapie der perniziösen Anämie der Pferde. — Archiw f. wissentlichschaftliche Thierheilkunde. Vol. XLI. 1914.

341. — Die Ursache der perniziöse Anämie. — Archiw f. experimentelle Pathologie und Pharmakologie. Vol. LXXVI. p. 149—201. 1914.

342. **Seyderhelm, Richardt:** Ueber die perniziöse Anämie der Pferde. — Beitrag zur pathologische Anatomie und allgemeine Pathologie. Vol. LVIII. p. 285—318. 1914.

343. — Zur Pathogenese der perniziöse Anämie. — Deutsche Archiw f. klinische Medizin. Vol. CXXVI. p. 94—147. 1918.

344. — Die Pathogenese der perniziöse Anämie. — Berlin. 1922. Springer.

345. **Seyderhelm, Richardt, Lehmann, W. & Wichels, P.:** Experimentelle, intestinale, perniziöse Anämie beim Hund. — Kli-

nische Wochenschrift. Vol. XXXII. p. 1439—1440. 1924.

346. **Sinkler & Escher:** Three cases of essential anaemia in one family. American journal of medical science. p. 287. 1896.

347. **Stäubeli:** Zur Ausführung der Hämoglobinbestimmung. — Münchener medizinische Wochenschrift. Vol. VLIII. p. 2428—2443. 1911.

348. **Streng & Todd:** cit. hos Lüdke & Fejes (223). p. 439.

349. **Stölzing:** Ueber die Zählung der Blutkörperchen. — Inaugeral-Dissertation. Marburg. 1880.

350. **Subbottin, V.:** Mitteilungen über den Einfluss der Nahrung auf den Hämoglobingehalt des Blutes. — Centralblatt f. Bacteriologie. Vol. VII. p. 187 ff. 1871.

351. **Sørensen, S. T.:** Undersøgelser om Antallet af røde og hvide Blodlegemer under forskellige fysiologiske og pathologiske Tilstande. — Disputats. København. 1876. p. 236 ff.

352. **Tallquist, T. W.:** Zur Pathogenese der perniziösen Anämie mit besonderer Berüchsichtigung der Bothriocephalusanämie. — Zeitschrift f. klinische Medizin. Vol. LXI. p. 1—106. 1907.

353. — ref. hos Meulengracht (236).

354. — Postinfectiöse Anämie mit Eosinofilie. — Acta medica scandinavica. Vol. LXV. p. 583—590. 1926.

355. **Tallquist, T. W. & Willebrand:** Zur Morfologie der weissen Blutkörperchen des Hundes und der Kaninchen. — Skandinavisches Archiw f. Physiologie. Vol. X. p. 27 ff. 1900.

356. **Taussig:** Blutuntersuchungen bei Phosforvergiftungen. — Archiw f. experimentelle Pathologie und Pharmakologie. Vol. XXX. p. 216 ff. 1892.

357. **Thaysen, Th. E. Hess:** Om Tropediarrhoe'en »Sprue«-lignende Sygdommes Optræden i Danmark. — Ugeskrift for Læger. p. 453—458. 1925.

358. — Ueber Fettdiarhöen. I. & II. & III. — Acta medica scandinavica. Vol. LXIV. p. 223—251, 292—322, 352—400. 1926.

559. — Om Fedtdiarrhoe. — Bibliotek for Læger. p. 131—161, 175—203. 1926.

360. **Thin:** Psilosis or »Sprue«. — London. 1897.

361. **Thompson, W. G.:** A case of Dibothriocephalus latus infection causing pernicious anaemia with complete recowery. — Medical News. April. 1905.

362. **Thomsen, E.:** Etudes sur l'achylie neurogène et cellulaire. — Acta medica scandinavica. Vol. LXI. p. 377—432, 522—569. 1925.

363. **Thomsen, Oluf:** En Methode til direkte Tælling af Blodpladerne. — Hospitalstidende. p. 102 ff. 1919.

364. **Tinozzi, Fr. P.:** Beitrag zur Studium der Colibacillen in der Verdauungswege, besonders im Bezug auf die perniziöse Anämie. — Klinische Wochenschrift. p. 1017. 1925.

365. **Türk:** Die Bedeutung der Milz bei anämischen Zustanden in Bezug auf der Pathogenese und Therapie. — Deutsche medizinische Wochenschrift. Vol. VIII. p. 371—376. 1914.

366. **Umber:** Die Erkrankungen des Pancreas. — Mohr & Staehelin: Handbuch der innere Medizin. Vol. III. 1918. p. 164.

367. **Venables, J. T., Knott, F. A. & Bowel, E. W.:** The investigation of the duodenal contents and Bile in man. — Guy's hospitals reports. Vol. LXXIV. p. 245—255. 1924.

368. **Vierordt:** Beiträge zur Physiologie des Blutes. — Archiw für fysiologische Heilkunde. Vol. XIII. p. 259—283. 1854.

369. **Vlajeff:** cit. hos Becker, Helander & Simola (18). p. 3.

370. **Wallgren, Ivar:** Ueber die Veränderungen des Verdauungskanals bei der perniziösen Anämie. — Jena. 1923.

371. **Warburg, E. & Jørgensen, St.:** Om Erythrocyternes Indices og Diametre og om det bedste hæmatologiske Kriterium paa den perniciøse Anæmi. — Hospitalstidende. Vol. XXXV—XI. p. 837—981. 1926.

372. **Warfwingen:** Årsberättelse från Sabbatsberg Sjukhus i Stockholm för 1892. — Stockholm. 1893. p. 217.

373. **Weidenreich:** Die Leukocyten und vervandten Zeilformen. — Wiesbaden. 1911.

374. **Wichels, Paul:** Ueber das Vorkommen von Bacterien im Inhalt des nüchternen Magens beim perniziöser Anämie. — Zeitschrift f. klinische Medizin. Vol. C. p. 335—342. 1924.

375. **Wilks, Dr. & Daldy, Dr.:** A collection of the published writing of the late Thomas Addison. — The New Sydemham Society. London. 1868. p. 212—217.

376. **Wilkinson:** cit. hos Faber (104). p. 23.

377. **Williamson:** Ueber das Verhalten der Leukocytenen bei der Pneumokokkenkrankung d. Kaninchen. — Zieglers Beiträge. Vol. XXIX. p. 101. 1901.

378. **Wilson:** American Journal. August 1902.

379. **Winterstein:** Schweitzer medizinische Wochenschrift. Vol. VII. 1924.

380. **Wood, Edward, J.:** The occurense and Sprue in the United States. — The American journal of medical science. — Vol. CL. p. 692. 1915.

381. **Wood, Edward, J.:** The Journal of the american medical Association. Vol. LXXIII. p. 165. 1919.
382. **Worm-Müller:** Transfusion und Plethora. — Christiania. 1875. p. 39.
383. **Whright:** Journal of the american medical Association. Vol. VI. p. 1457. 1911.
384. **Zadek, I.:** Darmulcera und Stricturen bei perniziöser Anämie. — Münchener medizinische Wochenschrift. Vol. LI. p. 2165—2166. 1926.
385. — Laboratoriumsbefunde beim perniziöser Anämie. — Zeitschrift f. klinische Medizin. Vol. CIII. p. 646—693. 1926.
386. — Atypische perniziöse Anämie. — Medizinische Klinik. Vol. XLIV. p. 1—11. 1926.
387. — Biologie des Knochenmarkes beim Mb. Biermer. — Klinische Wochenschrift. Vol. XXXIII. p. 1483—1487. 1924.
388. **Zappert:** Neuerliche Beobachtungen über das Vorkommen des Ankylostomun dudenale bei den Bergleuten. — Wiener klinische Wochenschrift. Vol. V. p. 347—350. 1892.
389. **Ziegler:** Experimentelle und klinische Untersuchungen über die Histogenese d. myeloiden Leukocyten. — Jena. 1906.
390. **Zinn:** Tödliche Anämie durch Bothriocephalus latus. — Deutsche medizinische Wochenschrift. Vol. XXIX. p. 264—266. 1903.

Det Hoffensbergske Etabl. Kbhvn.